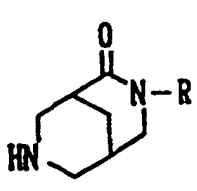
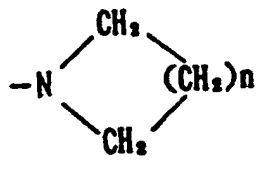


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



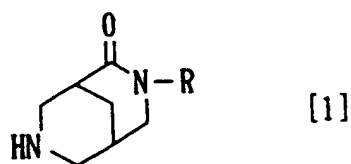
BEST AVAILABLE COPY

(51) 国際特許分類6 C07D 471/08, A61K 31/435	A1	(11) 国際公開番号 WO96/30372 (43) 国際公開日 1996年10月3日(03.10.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00742 (22) 国際出願日 1996年3月21日(21.03.96) (30) 優先権データ 特願平7/66497 1995年3月24日(24.03.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小林孝次(KOBAYASHI, Koji)(JP/JP) 〒487 愛知県春日井市石尾台六丁目12番17号 Aichi, (JP) 織田一洋(ORITA, Kazuhiro)(JP/JP) 浜田 淳(HAMADA, Atsushi)(JP/JP) 稲葉隆之(INABA, Takashi)(JP/JP) 阿部博行(ABE, Hiroyuki)(JP/JP) 宮崎 将(MIYAZAKI, Susumu)(JP/JP) 〒569 大阪府高槻市築町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IS, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREOF, MEDICINAL USE OF THE SAME, AND PROCESSES FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体、その中間体、その医薬用途及びそれらの製造方法 (57) Abstract <p>Diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives represented by general formula (1), wherein R represents -CONH-(CHR¹)_m-R² (wherein R¹ represents hydrogen or alkyl; m is 0, 1 or 2; and R² represents optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted cycloalkyl, alkyl or alkenyl) or -CO-R³ [wherein R³ represents alkyl, aralkyloxy or -NR⁴R⁵ (wherein R⁴ and R⁵ are the same or different and each represents alkyl, or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are bonded from a group (a) (wherein n is 2 or 3))]; intermediates thereof; and a nicotinic cholinergic agent containing the diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives. The compounds have a nicotinic cholinergic effect and a dopamine-releasing effect and are usable as a remedy for dementia such as Alzheimer's disease, a drug for relieving memory disorders, a remedy for central nerve degeneration diseases, and a drug for relieving cerebral function disorders.</p> <div style="text-align: center;">  (1) </div> <div style="text-align: center;">  (a) </div> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">F7</div>		

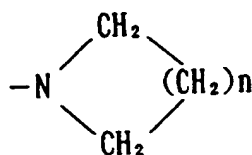
BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

本発明は、一般式 [1]



(式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)$ 、 $-\text{R}^2$ (式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、mは0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。)又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



(nは2又は3を表す。)で表される基を形成する。)を表す。)を表す。)で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体、その中間体、ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体を含有するニコチン様コリン作動薬、中間体の製造方法及びジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体の製造方法に関する。

本発明化合物は、ニコチン様コリン作用及びドパミン放出作用を有し、アルツハイマー病等の痴呆症治療剤、記憶障害改善剤、中枢神経変性疾患治療剤、脳機能障害改善剤として利用される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	KR	韓国	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	リトアニア	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GU	グアム	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MA	マロッコ	TD	チャド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	韓国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体、その中間体、その医薬用途及びそれらの製造方法

技術分野

本発明は、ニコチン様コリン作動薬として有用な新規ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体に関するものであり、該誘導体はアルツハイマー病等の痴呆症治療剤、記憶障害改善剤、中枢神経変性疾患治療剤、脳機能障害改善剤として利用される。また本発明は、該ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体を製造するための新規中間体、中間体の製造方法及びジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体の製造方法に関する。

背景技術

近年高齢者にとって、痴呆やパーキンソン病は健康上の大きな問題である。特に、アルツハイマー病は痴呆症の中で最も治療が困難であるといわれている。米国国立老齢化研究所 (The National Institute of Aging) の報告によれば、米国における老年性痴呆患者のうち半数以上がアルツハイマー病であり、また 85 歳以上の人口の 40% がアルツハイマー病にかかっている。

アルツハイマー病に代表される痴呆症の脳機能劣化の機序は、未だ全容が明らかになっていない。しかし、一部の痴呆症患者、特にアルツハイマー病患者の死後の脳において、基底核領域から大脳皮質及び海馬へ投射するコリン作動性神経の機能が著しく低下していることが報告されている [Bigi et. al., Brain Cholinergic Systems., Oxford University Press, 364-386, (1990)]。このことから、痴呆症の治療には、コリン作動薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活薬が有望であると考えられている。

この発症機序に基づいて研究されてきた痴呆症治療薬は、主としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 [特開平 5-194387 号公報、特表平 6-500794 号公報、特開平 6-116237 号公報] とコリン作動薬 [特開平 2-72179 号公報、特開平 3-27377 号公報、特開平 3-86883 号公報] で

ある。このうちコリン作動薬については、脳内アセチルコリン受容体の大部分がムスカリン様であるため、ムスカリン様コリン作動薬が中心に研究されてきた。

一方、パーキンソン病は、黒質-線条体ドーパミン神経路が変性しドーパミン含量が異常に低下することに起因すると考えられている。このため、パーキンソン病の治療には、低下したドーパミン作用を活性化するか、または相対的に優位となったコリン作用を抑制する方法がとられてきた。

ところが、アルツハイマー病患者及びパーキンソン病患者の脳において、ムスカリン様アセチルコリン受容体の数が変化ないのに対し、ニコチン様アセチルコリン受容体の数は著しく減少していることが報告され[Shimohama et. al., J. Neurochem., Vol. 46, 288-293, (1986); Whitehouse et. al., Neurol., Vol. 38, 720, (1988)]、ニコチン様アセチルコリン受容体の変化と中枢神経変性疾患発症との関係が注目されている。

ニコチンが優れた認知機能改善作用や中枢神経変性抑制作用を有することは、タバコの煙中に含まれるニコチンが動物モデルの認知機能を促進すること[Levin et. al., Behav. Neurol. Biol., Vol. 53, 269, (1990)]、アルツハイマー病患者を対象としたパイロット試験において、障害を受けた認知機能をニコチンが改善すること[Sahakian et. al., Brit. J. Psych., Vol. 154, 797, (1989); Newhouse P. et. al., Psychopharmacol., Vol. 95, 171, (1988)]、喫煙者にアルツハイマー病及びパーキンソン病の発症頻度が低いこと[van Duijn et. al., B. M. J., Vol. 302, 1491-1494, (1991); Baron J.A., NEUROLOGY, Vol. 36, 1490-1496, (1986)]、ニコチンがラット黒質ドーパミン作動性神経障害モデルの神経変性を抑制すること[Janson et. al., Prog. Brain Res., Vol. 79, 257, (1989); Owman et. al., Prog. Brain Res., Vol. 79, 267, (1989)]から理解できる。さらに興味深いことに、ニコチンを動物に連続投与すると脳内ニコチン様アセチルコリン受容体の数が増加すること[Marks et. al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 235, 619-628, (1985)]が報告されている。

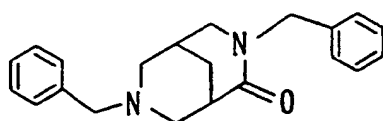
近年、ニコチン様コリン作動薬が脳機能改善薬、中枢神経変性疾患治療薬とし

て研究されている〔特表平6-508143号公報、Arneric et. al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 270, 310-318, (1994); Decker et. al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 270, 319-328, (1994)〕。しかし、これらのニコチン様コリン作動薬の多くは体温低下、鎮静、血圧上昇、下痢などを引き起こす作用を併せ持つため、生体に好ましくない副作用を及ぼす[Benowitz et. al., Nicotine Psychopharmacology, Oxford University Press, 112-157, (1990)]。

発明の開示

本発明者等は上記課題を鑑み、中枢神経に選択的に作用し、末梢神経への副作用がない脳機能改善薬を探索すべく鋭意研究を行った。その結果、高いニコチン様コリン受容体結合性を有し、さらに末梢神経への副作用が少なく、かつドパミン放出作用を併せもつジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。また、本発明はジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を製造するために有用な中間体を提供する。さらに、本発明は中間体の製造方法、及び該中間体を用いて本発明のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を製造する方法を提供する。

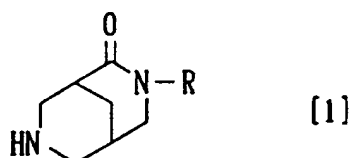
なお、ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン骨格を有する化合物としては、例えば抗不整脈薬として次式



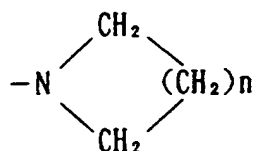
で示される化合物等が知られている〔米国特許第5110933号明細書〕。しかしこれはN位における置換基が本発明のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体と異なる。

本発明は、新規ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体及びその中間体、ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を含有するニコチン様コリン作動薬、中間体の製造方法及びジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の製造方法に関する。より詳しくは、下記(1)ないし(28)に示す通りである。

(1) 一般式 [1]



〔式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ （式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。）又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



（ n は2又は3を表す。）で表される基を形成する。）を表す。）を表す。）で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(2) Rが $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ （式中、 R^1 、 m 及び R^2 は前記(1)と同様である。）である前記(1)のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(3) R^1 が水素原子である前記(2)のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(4) R^2 が置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいシクロアルキル基である前記(3)のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(5) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-3-カルボン酸ベンジルアミド、

- 3-[(S)-1-フェニルエチルカルバモイル]-3,7-ジアザビシクロ
[3.3.1]ノナン-2-オン、
- 3-[(R)-1-フェニルエチルカルバモイル]-3,7-ジアザビシクロ
[3.3.1]ノナン-2-オン、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(1-ナフチル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
フェニルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(2-メトキシフェニル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(3-メトキシフェニル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(4-メトキシフェニル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-メチルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-エチルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-tert-ブチルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-イソプロピルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(4-クロロベンジル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(3-クロロベンジル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

- (2-クロロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フルオロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-フルオロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- [4-(ベンジルオキシ) ベンジル] アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- [3, 4-ジ(ベンジルオキシ) ベンジル] アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミド、

- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ジメチルアミノベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-エトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フェニルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジクロロベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-チエニル) メチルアミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-3-イル-メチル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

- (ピリジン-4-イル-メチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-2-イル-メチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-1-イル-メチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- フェネチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシフェネチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシフェネチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシフェネチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- プロピルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロプロピルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- イソブチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロプロピルメチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルプロペニル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ヒドロキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、

3- (N, N-ジメチルカルバモイル) -3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-2-オン、

3- (ピペリジン-1-カルボニル) -3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-2-オン、

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-ベンジルオキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ
ン-2-オン、

(1R, 5S) - (+) -2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-3-カルボン酸-シクロペンチルアミド、

(1S, 5R) - (-) -2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-シクロペンチルアミド、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミド、

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミド、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(4-メトキシベンジル)アミド、

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(4-メトキシベンジル)アミド、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミド、

及び

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)アミド
 からなる群より選ばれる(1)記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導
 体又はその薬理上許容される塩。

(6) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.
 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬。

(7) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.
 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩と医薬的に許容される担体とを
 含有してなる医薬組成物。

(8) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.
 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるニコチン様コリン
 作動薬。

(9) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.
 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳細胞におけるコ
 リン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

(10) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

(11) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる中枢神経変性疾患治療剤。

(12) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる痴呆症治療剤。

(13) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳機能障害改善剤。

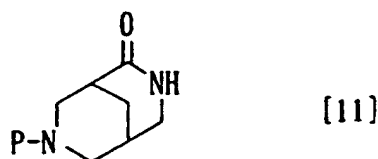
(14) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるパーキンソン病治療剤。

(15) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる記憶障害改善剤。

(16) ニコチン様コリン作用を有するジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

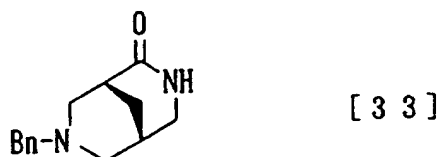
(17) ドパミン放出作用を有するジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

(18) 一般式[11]



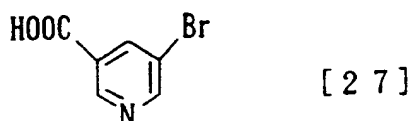
〔式中、Pはアミノ保護基である。〕で示されるジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン誘導体又はその塩。

(19) 次の工程を含むことを特徴とする式 [33]

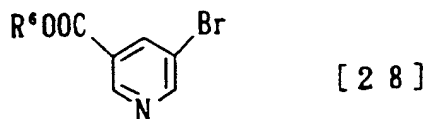


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンの製造方法。

(a) 式 [27]

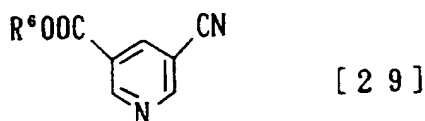


で示される5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



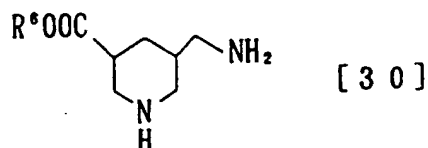
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]



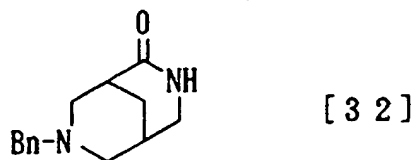
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



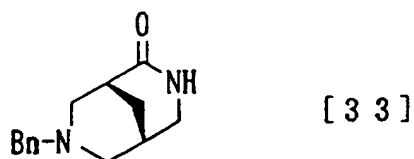
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式〔32〕



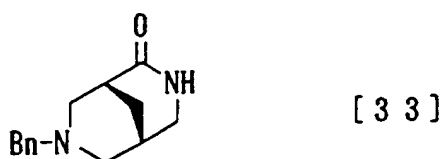
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式〔33〕



(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-2-オンを得る。

(20) 次の工程を含むことを特徴とする式〔33〕

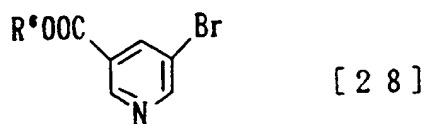


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-2-オンの製造方法。

(a) 式〔27'〕

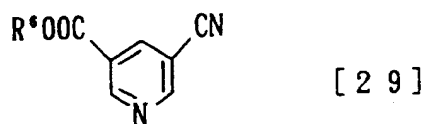


で示されるニコチン酸を下記式〔28〕



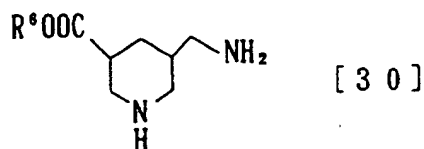
(式中、R^{*} はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式〔29〕



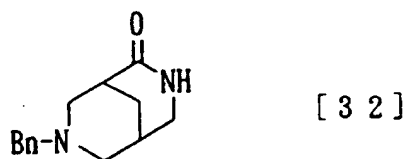
(式中、R^{*} はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式〔30〕



(式中、R^{*} はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、

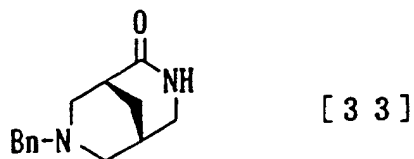
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式〔32〕



(式中、Bnはベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕

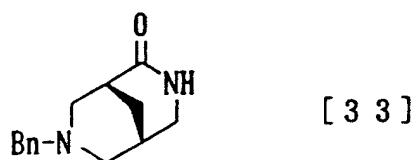
ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式〔33〕



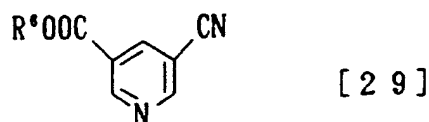
(式中、B nはベンジル基を表す。)で示される(1 R, 5 S) - 7 -ベンジル - 3, 7 -ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン - 2 -オンを得る。

(2 1) 次の工程を含むことを特徴とする下記式 [3 3]

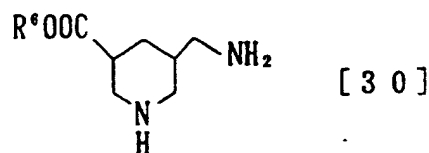


(式中、B nはベンジル基を表す。)で示される(1 R, 5 S) - 7 -ベンジル - 3, 7 -ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン - 2 -オンの製造方法。

(c) 式 [2 9]

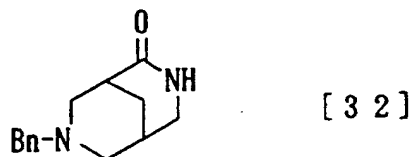


(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [3 0]



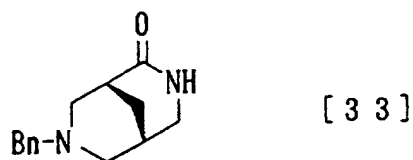
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]



(式中、B nはベンジル基を表す。)で示されるジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [3 3]

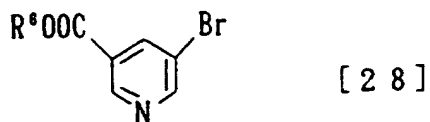


(式中、B nはベンジル基を表す。)で示される (1 R, 5 S) - 7 - ベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 2 - オンを得る。

(2 2) 下記式 [2 7']

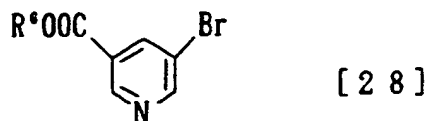


で示されるニコチン酸を臭素及び塩化チオニルと反応させることにより、5 - ブロモニコチン酸クロリドを生成させ、これをアルコールと反応させることにより、下記一般式 [2 8]

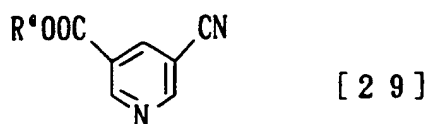


(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示される 5 - ブロモニコチン酸エステルを製造する方法。

(2 3) 下記式 [2 8]

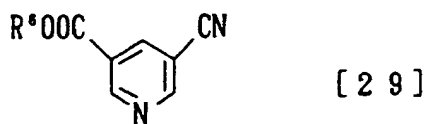


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物を、シアン化銅 (I) を用いてニトリル化反応に付した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理して錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去し、結晶化することにより下記式 [2 9]

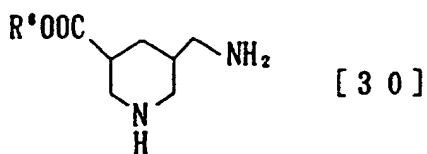


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を製造する方法。

(2 4) 下記式 [2 9]

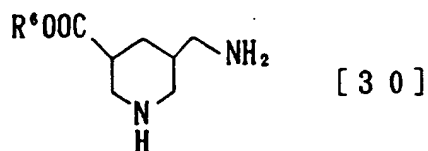


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を塩酸の存在下、エタノール及びイソプロピルアルコールから選ばれる溶媒中、酸化白金又は白金炭素を触媒として用いる接触水素添加反応に付すことにより下記式 [3 0]

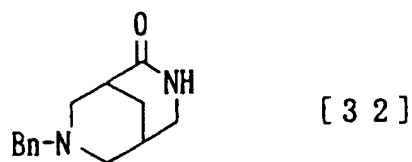


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を製造する方法。

(2 5) 下記式 [3 0]

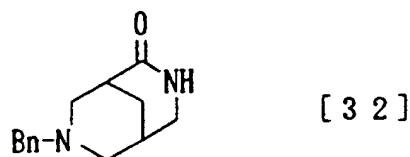


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を塩基を用いる閉環反応に付した後、生成物をワンポットでベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]

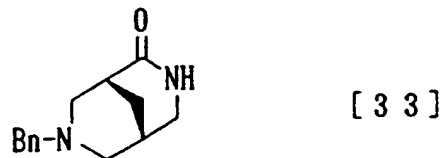


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

(2 6) 下記式 [3 2]

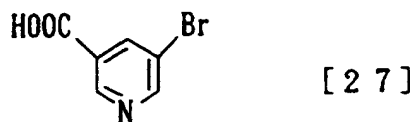


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより下記式 [3 3]

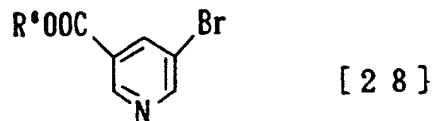


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される (1 R, 5 S) - 7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

(27) (a) 式 [27]

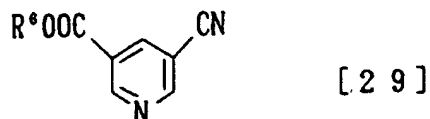


で示される 5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



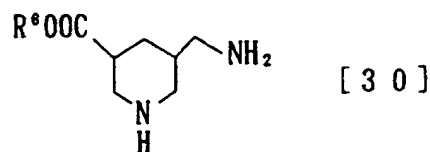
(式中、R^o はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]



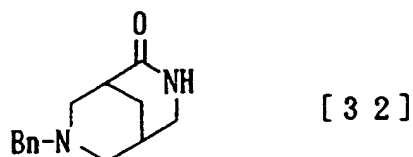
(式中、R^o はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



(式中、R^o はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、

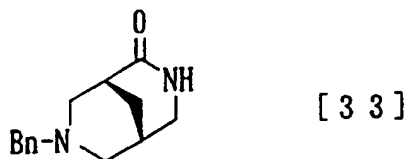
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [32]



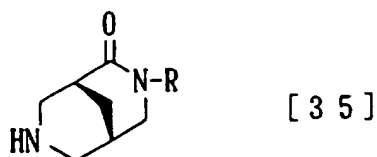
(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1]

ノナン化合物とし、

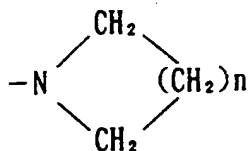
(e) このジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [33]



(式中、B nはベンジル基を表す。)で示される (1 R, 5 S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを得る工程を経由することを特徴とする下記式 [35]

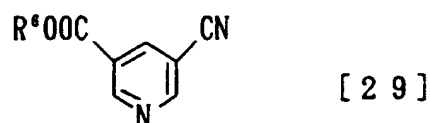


(式中、Rは-CONH-(CHR¹)_m-R² (式中、R¹は水素原子又はアルキル基を表し、mは0、1又は2を表し、R²は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。)又は-CO-R³ (式中、R³はアルキル基、アラルキルオキシ基又は-NR⁴R⁵ (式中、R⁴及びR⁵は同一又は異なってアルキル基を表すか、R⁴とR⁵が隣接する窒素原子と一緒になって式

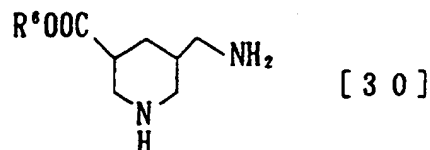


(nは2又は3を表す。)で表される基を形成する。)を表す。)を表す。)で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体の製造方法。

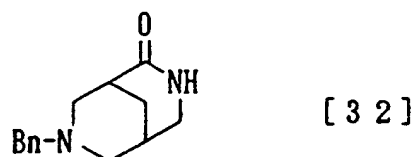
(28) (c) 下記式 [29]



(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [3 0]

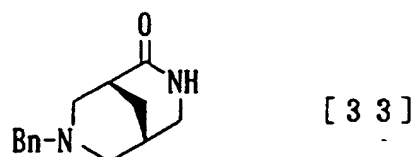


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]

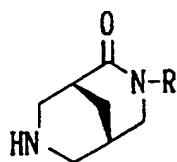


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [3 3]

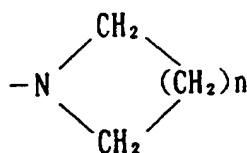


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される (1 R, 5 S) - 7 - ベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 2 - オンを得る工程を経由することを特徴とする下記式 [3 5]



[3 5]

〔式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m$ 、 $-\text{R}^2$ （式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。）又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



（ n は2又は3を表す。）で表される基を形成する。）を表す。）で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の製造方法。

次に、本明細書において使用する用語の意味は、以下の通りである。

「アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖又は分枝してもよいアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、 n -ヘキシル基、イソヘキシル基又は2-ヘキシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1ないし4の直鎖又は分枝してもよい低級アルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基又は $tert$ -ブチル基等である。

「アリール基」とは、具体的には、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基であり、好ましくはフェニル基である。

「複素環基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし3個の複素原子を含む5員ないし6員の芳香族複素環基、飽和複素環基又は不飽和複素環基を意味し、具体的にはチエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、モルホリノ基、ピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピラニル基、チオピラニル基等である。好ましくはチエニル基、ピリジル基又はピペリジル基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基であり、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基等が挙げられ、好ましくは炭素数3ないし6のシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等である。

「アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分枝してもよいアルケニル基を表し、例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、2, 3-ジメチル-1-ブテニル基又は3, 3-ジメチル-1-ブテニル基等である。好ましくは炭素数2ないし4の直鎖又は分枝してもよいアルケニル基であり、例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基又は2-メチル-1-プロペニル基等であり、特に好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基又は3-ブテニル基である。

「アラルキルオキシ基」とは、アリール(C₁~C₆)アルキルオキシ基であり、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ

基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基又は6-フェニルヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基等のフェニル(C₁~C₆)アルキルオキシ基であり、特に好ましくはベンジルオキシ基である。

「置換されてもよい」とは1ないし4個、好ましくは1ないし3個の置換基により置換されてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているもよい。また、置換基の位置は任意であって、特に制限されるものではない。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の低級アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；アシル基（例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の低級アルカノイル基）；アシルオキシ基（例えばホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等の低級アルカノイルオキシ基）；メルカプト基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基等の低級アルキルチオ基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等の低級アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；トリフルオロメチル基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；アミノスルホニル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の(C₃~C₆)シクロアルキル基；フェニル基；アセトアミド基、プロピオンアミド基等のアシルアミド基；メチレンジオキシ基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等のアラルキルオキシ基等が挙げられ、好ましくは低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基）；水酸基；低級アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基）；

ハロゲン原子（例えば塩素、フッ素）；アミノ基；低級アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ基）；ジ低級アルキルアミノ基（例えばジメチルアミノ基）；トリフルオロメチル基；メチレンジオキシ基；アラルキルオキシ基（例えばベンジルオキシ基）である。ここで低級とは特にことわりのない限り炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4を意味する。置換されたアリール基の例としては、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-メチルアミノフェニル、3-メチルアミノフェニル、4-メチルアミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、3, 4-ジ（ベンジルオキシ）フェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル等が挙げられ、置換されたシクロアルキル基の例としては、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル等が挙げられる。

「アミノ保護基」とは、スルホニル基（例えばトルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、メタンスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェナシルスルホニル基）；アラルキル基（例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス（4-メトキシフェニル）メチル基、トリチル基）；アシ

ル基（例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、オキサリル基、スクシニル基、ピバロイル基、2-クロロアセチル基、2-ブロモアセチル基、2-ヨードアセチル基、2, 2-ジクロロアセチル基、2, 2, 2-トリクロロアセチル基、2, 2, 2-トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、アダマンチルカルボニル基）；アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロ-tert-ブトキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ビス-（4-メトキシフェニル）メトキシカルボニル基、フェナシルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基）；アルケニルオキシカルボニル基（例えばビニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基）；アラルキルオキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル基、4-ブロモベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基）；低級アルキルシリル基（例えばトリメチルシリル

基、*tert*-ブチルジメチルシリル基)；アルキルチオカルボニル基(例えばメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、*tert*-ブチルチオカルボニル基)；アラルキルチオカルボニル基(例えばベンジルチオカルボニル基)；フェノキシアセチル基；ホスホリル基(例えばジシクロヘキシルホスホリル基、ジフェニルホスホリル基、ジベンジルホスホリル基、ジ(4-ニトロベンジル)ホスホリル基、フェノキシフェニルホスホリル基)；ホスフィニル基(例えばジエチルホスフィニル基、ジフェニルホスフィニル基)である。好ましいアミノ保護基は、トルエンシルホニル基、ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、2-クロロアセチル基、2, 2, 2-トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、イソプロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等であり、特に好ましくはベンジル基、*tert*-ブトキシカルボニル基又はベンジロキシカルボニル基である。

「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、ヨウ素又はフッ素である。

「アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチロキシ基、イソペンチロキシ基、*tert*-ペンチロキシ基、ネオペンチロキシ基、2-ペンチロキシ基、3-ペンチロキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基又は2-ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは炭素数1ないし4の直鎖又は分枝してもよい低級アルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基又は*tert*-ブトキシ基等である。

「薬理上許容される塩」は、上記一般式[1]で示されるジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体と無毒性の塩を形成するものであればいかなるものであってもよい。例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸

付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸との塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。また、場合によっては水和物あるいはエタノール溶媒和物であってもよい。

「ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体」とは、2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン骨格を有する化合物である。

前記工程(c)における「酸」とは、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸等の無機酸；酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸等である。好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸などであり、特に好ましくは塩酸である。

前記工程(d)及び前記(25)の製造方法における「ベンジルハライド」とは、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、ベンジルヨード等であり、好ましくはベンジルクロリドである。

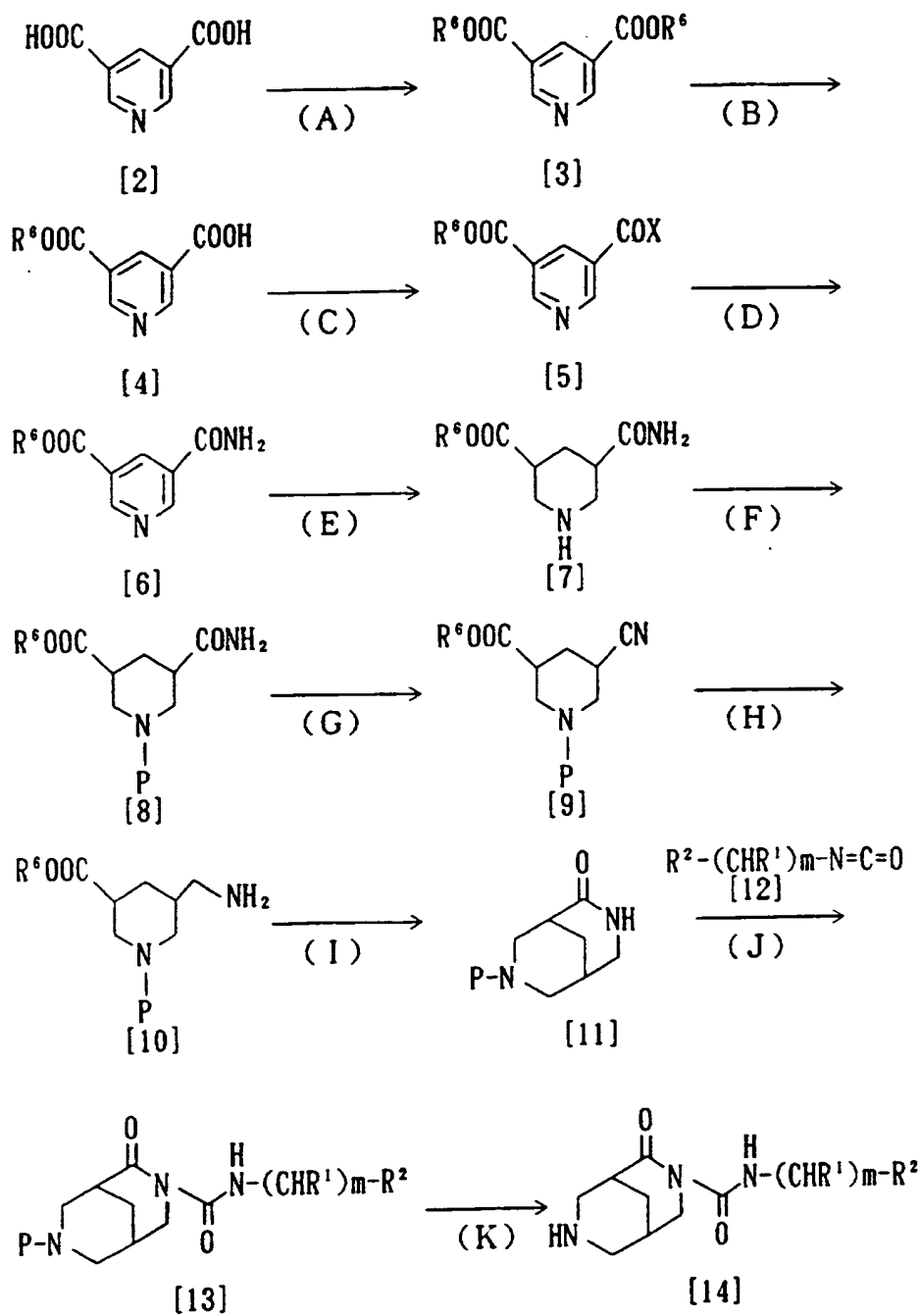
前記工程(e)及び前記(26)の製造方法における「光学活性な酸」とは、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、カンファースルホン酸又はリンゴ酸等である。好ましくは酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸等であり、特に好ましくはジベンゾイル酒石酸である。

前記(22)の製造方法における「アルコール」とは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等である。

前記（２５）の製造方法における「塩基」とは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基等である。好ましくはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等であり、特に好ましくはナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドである。

本発明の化合物は例えば下記の方法によって製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

製造方法 1



〔式中、 R^1 、 R^2 及び m は前記と同様であり、

X はハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素）、

R^6 はアルキル基（例えばメチル基、エチル基）、

P はアミノ保護基（例えばベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基）を表す。〕

製造方法 1

反応 (A)

化合物〔3〕は、化合物〔2〕をエステル化反応に付すことにより得られる。例えば、化合物〔2〕を R^6 OH (R^6 はアルキル基) で示されるアルコール（例えばメタノール、エタノール）中、塩酸／1, 4-ジオキサン、硫酸等の酸を用い、室温から還流温度で反応させることによって、化合物〔3〕を得る。この際、モノエステル体である化合物〔4〕が一部生成し、これを単離することもできる。また化合物〔3〕は、化合物〔2〕を酸ハライド（例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド）を用い、室温から還流温度で反応させることにより対応する酸ハライド誘導体とし、これを R^6 OH (R^6 はアルキル基) で示されるアルコール（例えばメタノール、エタノール）で処理することによっても得られる。

反応 (B)

化合物〔3〕を水、アルコール（例えばメタノール、エタノール）又はそれらの混合物中、 -20°C から 40°C 、好ましくは 0°C から室温で塩酸等の酸、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下で加水分解することによって化合物〔4〕を得る。

反応 (C)

化合物〔4〕を無溶媒又は不活性溶媒中で酸ハライド（例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド）と、室温から還流温度で反応させることによって化合物〔5〕を得る。ここで述べる不活性溶媒とは、反応を妨げるもののない溶媒を意味する。以下についても同様である。又、化合物〔5〕を単離することなく次の反応 (D) に用いることもできる。

反応 (D)

化合物 [5] を -20°C から 40°C 、好ましくは -10°C から 0°C でアンモニアを含む不活性溶媒で処理することによって化合物 [6] を得る。

反応 (E)

化合物 [6] をアルコール (例えばメタノール、エタノール)、酢酸、1, 4-ジオキサン等の適当な溶媒中、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金、ロジウム-アルミナ等の通常、接触水素還元用に用いられる触媒の存在下、水素又は蟻酸アンモニウム等を水素源として、 0°C から還流温度にて、常圧から 200 気圧下で還元することによって化合物 [7] を得る。又、化合物 [7] を単離することなく次の反応 (F) に用いることもできる。

反応 (F)

化合物 [7] に常法によりアミノ保護基 P を導入することにより化合物 [8] を得る。ここでアミノ保護基 P としてはベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等が挙げられるが、反応を妨げない限りいかなるアミノ保護基であってもよい。例えば P が tert-ブトキシカルボニル基である場合、化合物 [7] に 1, 4-ジオキサン、水、N, N-ジメチルホルムアミド又はそれらの混合物等の溶媒中、水酸化ナトリウム、重曹、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジ-tert-ブチルカーボネートと反応させることにより化合物 [8] を得ることができる。

反応 (G)

化合物 [8] を無溶媒又は不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下あるいは非存在下、酸ハライド (例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド)、オキシ塩化リン、トシルクロライド、ベンゼンスルホンクロライド、五酸化二リン又は塩化チタン (IV) と室温から還流温度で反応させることによって化合物 [9] を得る。また、化合物 [8] を四塩化炭素中、トリフェニルホスフィンと室温から還流温度で反応させることによっても化合物 [9] を得ることができる。

反応 (H)

化合物 [9] を反応 (E) と同様の方法で還元することにより化合物 [10] を得る。あるいはアルコール (例えばメタノール、エタノール) 中、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、ラネーニッケル又は塩化コバルト (I I) の存在下、水素化ホウ素ナトリウムで化合物 [9] を還元することによっても化合物 [10] を得ることができる。又、化合物 [10] を単離することなく次の反応 (I) に用いることもできる。

反応 (I)

化合物 [10] をアルコール (例えばメタノール、エタノール) 中、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド (例えばナトリウムメトキシド) 等の塩基の存在下あるいは非存在下、50℃から還流温度で反応させることにより化合物 [11] を得る。

反応 (J)

化合物 [11] をトルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、カリウム-tert-ブトキシド等の塩基の存在下又は非存在下、イソシアナート [12] と室温から還流温度で反応させ化合物 [13] を得る。市販品以外のイソシアナートは、(1) 対応するカルボン酸からジフェニルリン酸アジド等を用いたCurtius転位反応、(2) 対応する1級アミンとホスゲン類との反応、又は(3) 対応するハロゲン化合物とシアン酸ナトリウムとの反応等により調製し用いることができる。

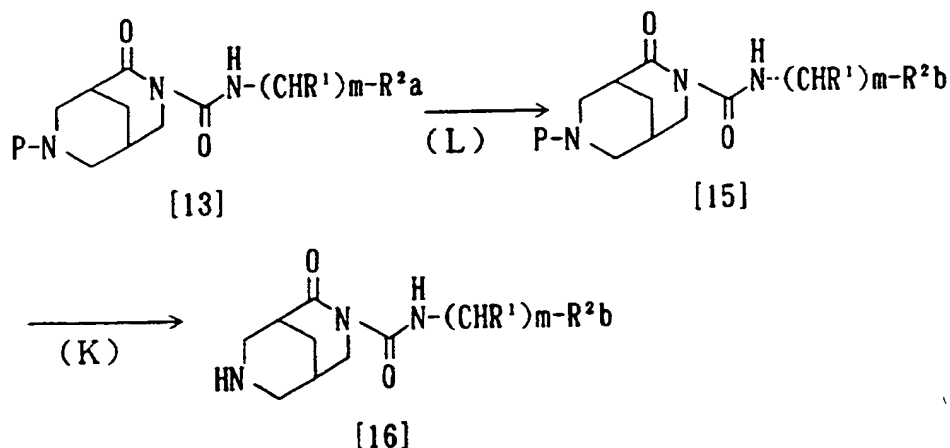
反応 (K)

化合物 [13] のアミノ保護基Pを公知の方法で脱保護することにより化合物 [14] を得る。アミノ保護基Pが例えばtert-ブトキシカルボニル基の場合、無溶媒又はジクロロメタン、クロロホルム等の不活性溶媒中、臭化水素酸/酢酸、塩酸/1, 4-ジオキサン、蟻酸、塩酸/酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸/酢酸等の酸を用い、-30℃から70℃、好ましくは0℃から30℃で酸処理することによりアミノ保護基Pを除去できる。

アミノ保護基Pが例えばベンジル基の場合、アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）、酢酸、1, 4-ジオキサン等の適当な溶媒中、パラジウム-炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、ロジウム-アルミナ等の通常、接触還元を用いられる触媒の存在下、水素又はギ酸アンモニウム等を水素源として、0℃から還流温度にて、常圧から100気圧下で還元することによってアミノ保護基Pを除去できる。

また化合物[14]は、アミノ基を有する塩基性化合物であるため、必要に応じて、任意な酸との塩を形成させることができる。例えば、フマル酸塩の場合、アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）、水、アセトン、酢酸エチル等の適当な溶媒中、化合物[14]とフマル酸を0℃から還流温度にて混合することによって、化合物[14]のフマル酸塩を得ることができる。

製造方法2



〔式中、R¹ 及びmは前記と同様であり、

Pはアミノ保護基、

R² a はアラルキルオキシ基で置換されたアリール基、アラルキルオキシ基で置換された複素環基又はアラルキルオキシ基で置換されたシクロアルキル基、

R² b は水酸基で置換されたアリール基、水酸基で置換された複素環基又は水

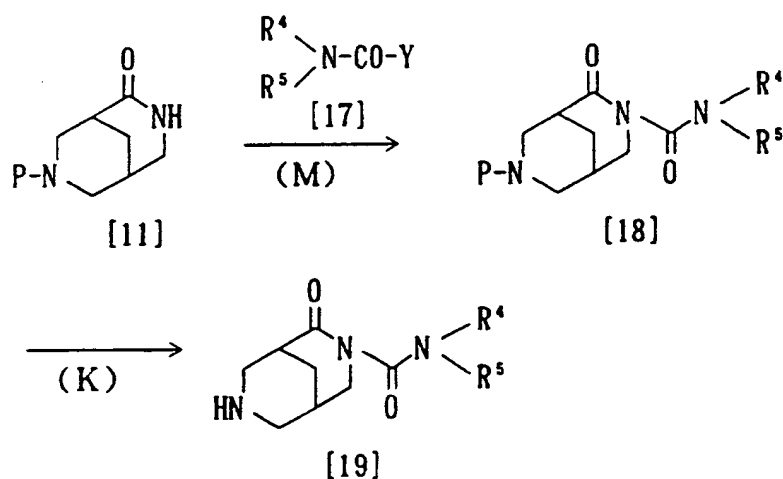
酸基で置換されたシクロアルキル基を表す。]

製造方法 2

反応 (L)

化合物 [13] のうち、 R^2 a がアラルキルオキシ基で置換された基の場合、反応 (E) で述べた還元的脱保護等、常法に従って脱保護することにより化合物 [15] を得ることができる。この化合物 [15] は反応 (K) によって化合物 [16] に導くことができる。

製造方法 3



[式中、 R^4 及び R^5 は前記と同様であり、

P はアミノ保護基、

Y はハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素)、アルコキシ基 (例えばメトキシ基、エトキシ基) のような脱離基を表す。]

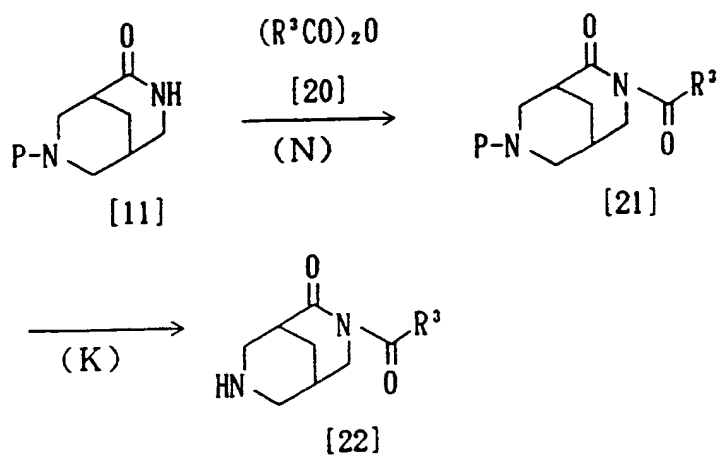
製造方法 3

反応 (M)

化合物 [11] をトルエン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、カリウム-tert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物 [17] (例えばN, N-ジメチルカルバモイルクロライド、ピペリジノカルボニルクロライド) と -20°C から還流温度、好ましく

は0℃から40℃で反応させることにより化合物[18]を得る。この化合物[18]は反応(K)によって化合物[19]に導くことができる。

製造方法4



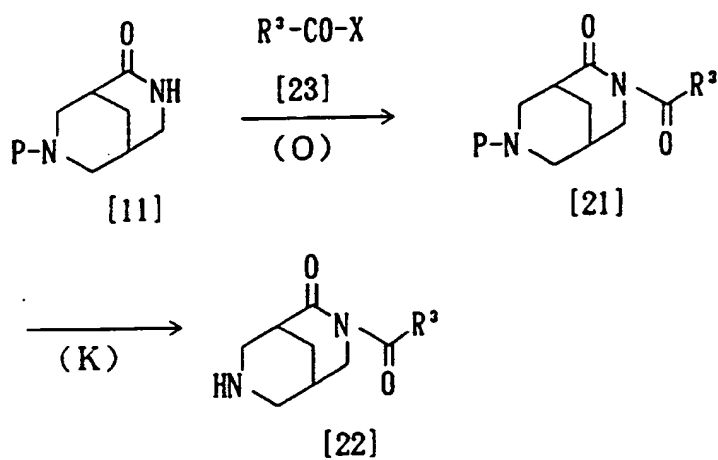
〔式中、 R^3 は前記と同様であり、Pはアミノ保護基を表す〕

製造方法4

反応(N)

化合物[11]を無溶媒又は不活性溶媒中、酸無水物[20]（例えば無水酢酸）と-20℃から還流温度、好ましくは40℃から還流温度で反応させることにより化合物[21]を得る。この化合物[21]は反応(K)によって化合物[22]に導くことができる。

製造方法 5

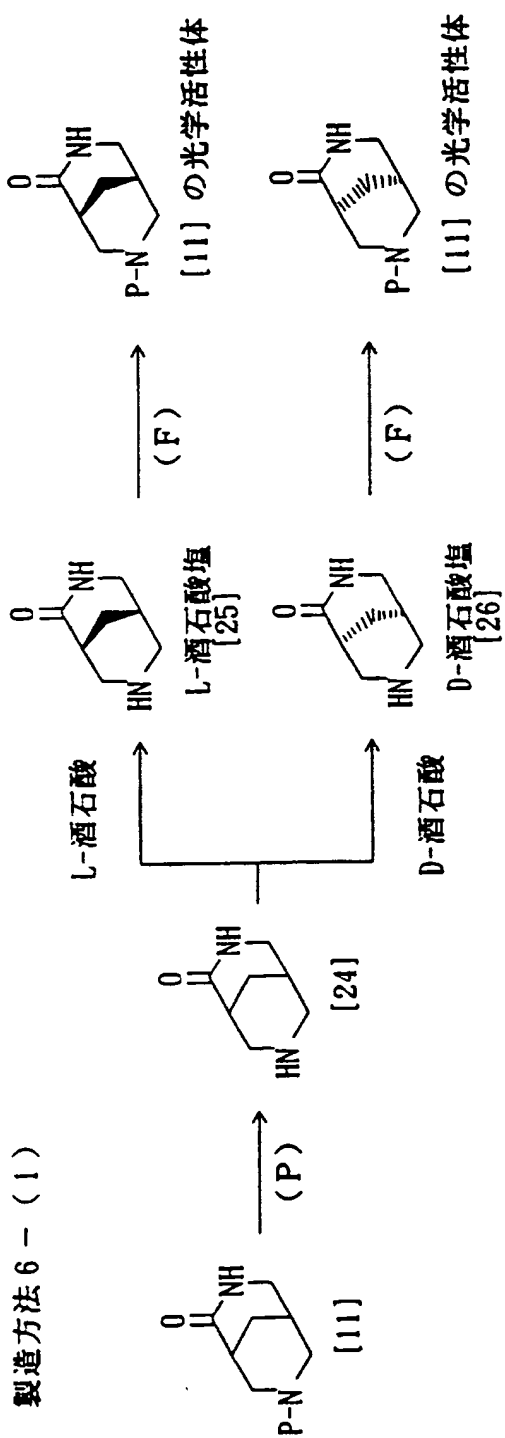


〔式中、 R^3 は前記と同様であり、Xはハロゲン原子、Pはアミノ保護基を表す〕

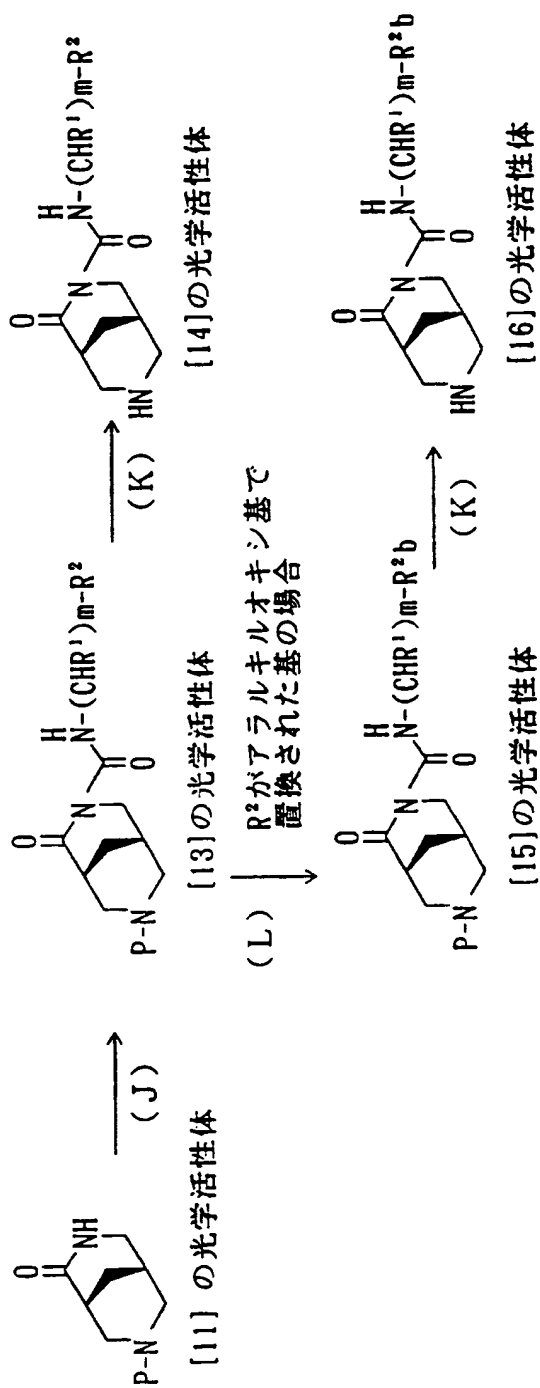
製造方法 5

反応 (O)

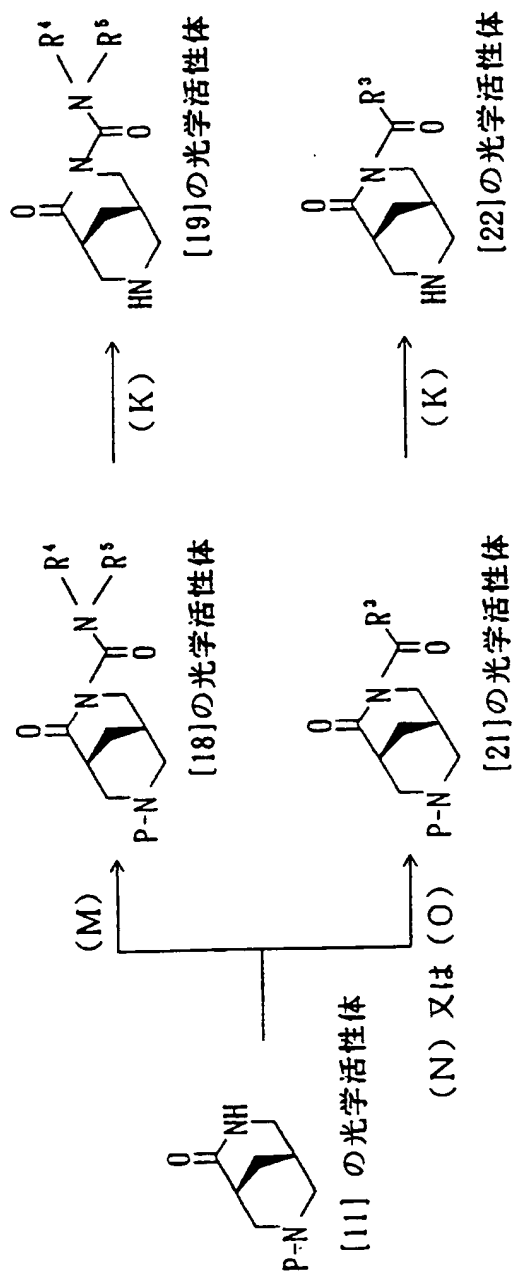
化合物〔11〕をジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、カリウム-*tert*-ブトキシド等の塩基存在下、酸ハライド〔23〕（例えばピバロイルクロライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド）と -40°C から還流温度、好ましくは 0°C から室温で反応させることにより化合物〔21〕を得る。この化合物〔21〕は反応(K)によって化合物〔22〕に導くことができる。



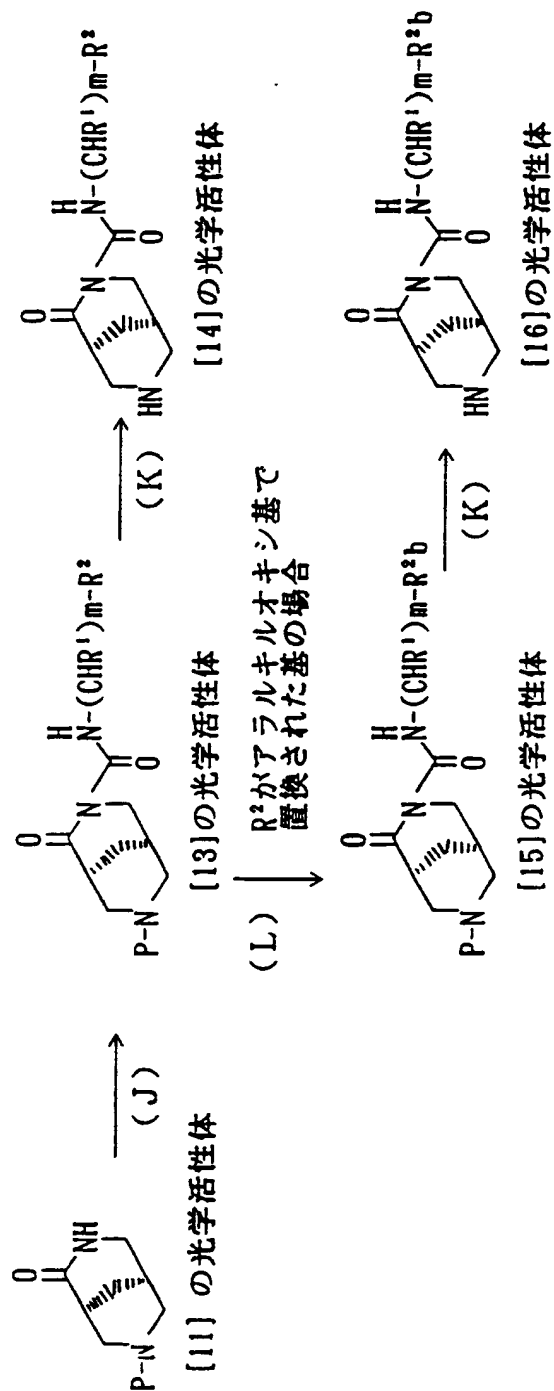
製造方法 6 - (2)



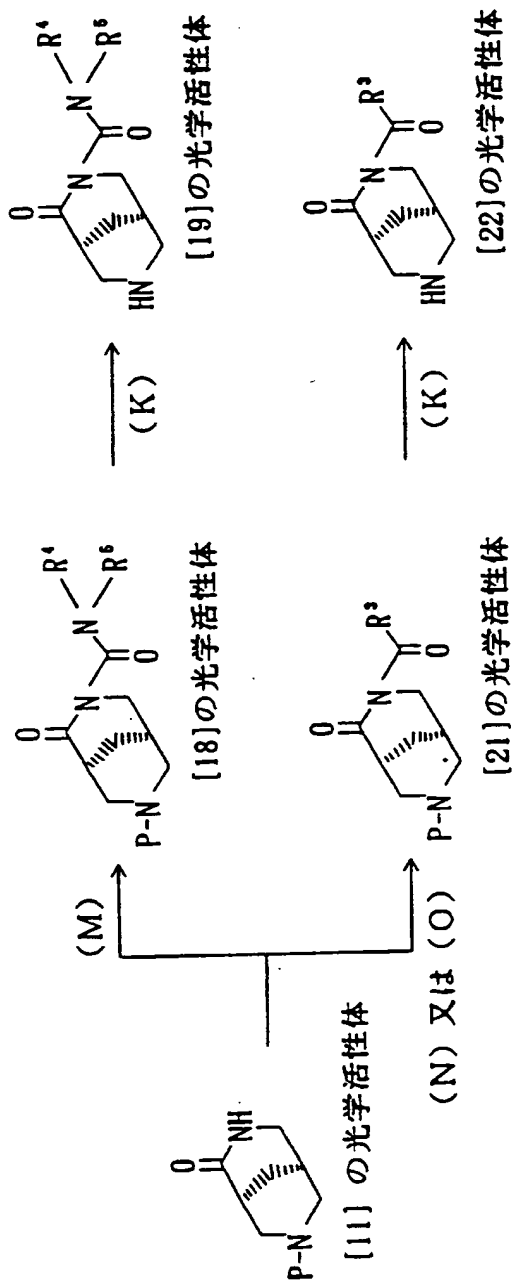
製造方法 6 - (3)



製造方法 6 - (4)



製造方法 6 - (5)



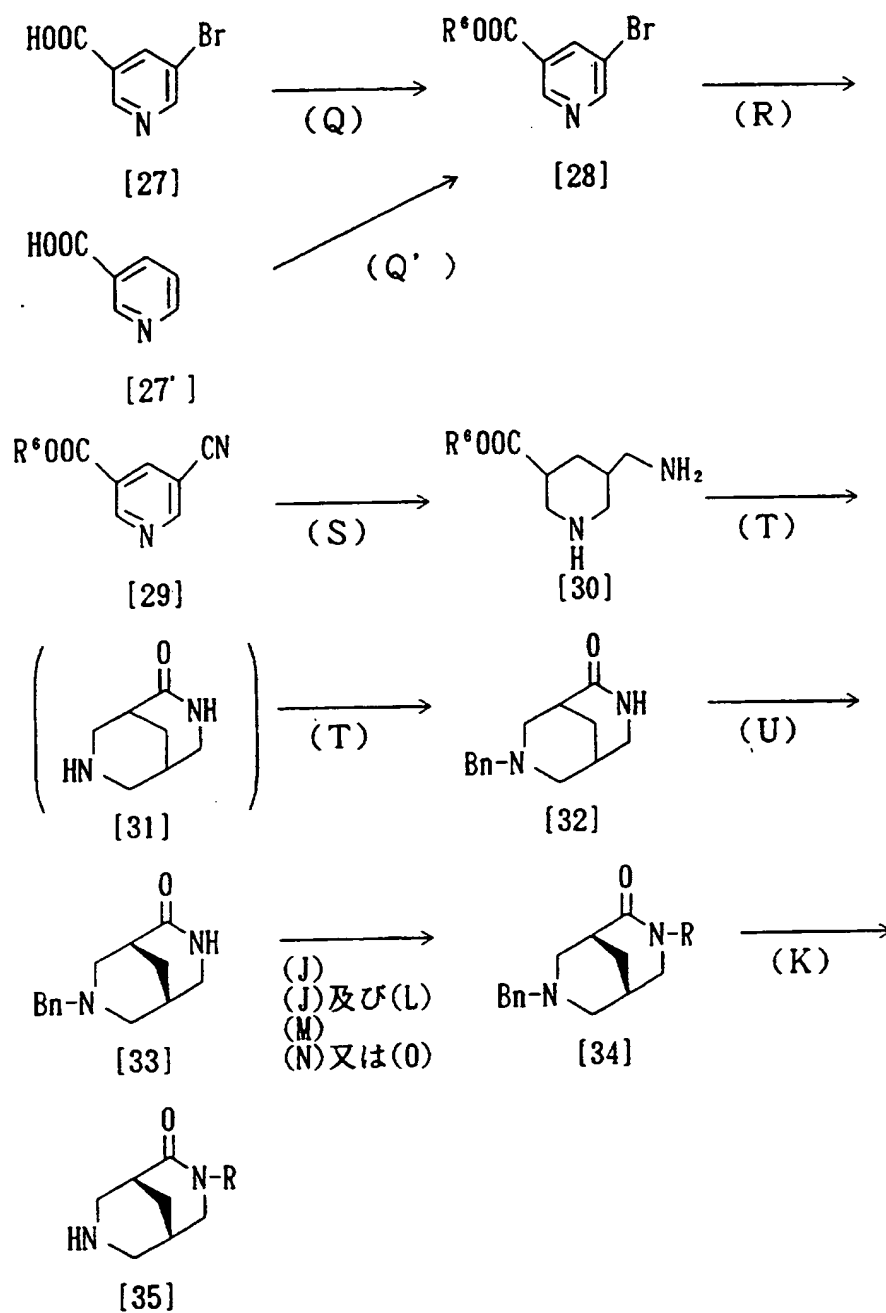
〔式中、Pはアミノ保護基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びmは前記と同様である。〕

製造方法6-(1)～(5)

反応(P)

化合物〔11〕を反応(K)と同様な方法によって脱保護することにより化合物〔24〕を得ることができる。この化合物〔24〕は、適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール等のアルコール、水)又はそれらの混合物を再結晶溶媒として用い、光学活性な酸(例えばL-酒石酸及びD-酒石酸)を用いるジアステレオマー晶析法によってそれぞれ対応する光学活性な塩、化合物〔25〕と〔26〕に分離することができる。この化合物〔25〕と〔26〕から反応(F)によってそれぞれ対応するアミノ保護体、即ち化合物〔11〕の光学活性体を得ることができる。化合物〔11〕の光学活性体から前記の製造方法1～5と同様にして対応する光学活性な化合物〔14〕、〔16〕、〔19〕又は〔22〕を得ることができる。

製造方法 7



製造方法 7

反応 (Q)

化合物 [28] は化合物 [27] をエステル化反応に付すことにより得られる。例えば、化合物 [27] を $R^6 OH$ (R^6 は前記と同じ) で示されるアルコール (例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール) 中、塩酸、硫酸等の酸を用い、室温から還流温度で反応させることにより化合物 [28] を得る。

反応 (Q')

化合物 [28] はニコチン酸 (化合物 [27']) から製造することもできる。ニコチン酸、臭素及び塩化チオニルをベンゼン、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、ベンゾニトリル、ニトロベンゼン等の適当な溶媒中、又は無溶媒で、好ましくは窒素雰囲気下、室温から 200°C で反応させて 5-ブロモニコチン酸クロリドを生成させる。ここに $R^6 OH$ (R^6 は前記と同じ) で示されるアルコール (例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール) を加えて、室温から還流温度で反応させることにより、化合物 [28] と臭化水素と臭素の塩を得る。反応液を炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基で塩基性とした後、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の還元剤で処理することにより化合物 [28] を得る。

上記の方法は、J. Am. Chem. Soc., 70, 2381 (1948) に記載の方法、すなわち、ニコチン酸から 5-ブロモニコチン酸 (化合物 [27]) を得た後、塩化チオニルと反応させることにより 5-ブロモニコチン酸クロリドとし、これをエタノールと反応させることにより 5-ブロモニコチン酸エステル (化合物 [28]) を得る方法を簡便化した方法である。第 1' 工程の方法は、5-ブロモニコチン酸 (化合物 [27]) を経由することなく、ニコチン酸から直接、化合物 [28] を製造することができる。

反応 (R)

J. Org. Chem., 26, 2522 (1961) に記載の方法と同様にして、化合物 [28] とシアン化銅 (I) をジメチルホルムアミド、ジメチルア

セトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド、ピリジン、キノリン等の適当な溶媒中、好ましくは窒素雰囲気下、室温から還流温度で反応させることによって化合物〔29〕を得る。この反応の後処理は、ニトリル化反応後、反応液を次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理してハロゲン化銅（臭化銅）と目的のニトリル化合物との錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去することによって行う。得られた粗生成物を、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）又は水等の適当な溶媒、若しくはそれらの混合溶媒より結晶化することにより、化合物〔29〕が得られる。

あるいは、Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3298 (1975) に記載のパラジウム触媒を用いたニトリル化反応、又はBull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985 (1988) に記載のニッケル触媒を用いたニトリル化反応等の方法により、化合物〔28〕をニトリル化して化合物〔29〕が得られる。

反応（S）

化合物〔29〕をアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）等の適当な溶媒中、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸等の酸の存在下、および酸化白金、白金-炭素、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、ロジウム-アルミナ等の通常、接触水素添加に用いられる触媒の存在下で、水素又はギ酸アンモニウム等を水素源として、室温から200℃にて、常圧から100気圧下で接触水素添加反応を行うことにより、化合物〔30〕を得る。好ましくは、溶媒としてエタノール又はイソプロピルアルコールが、酸として塩酸が、触媒として酸化白金又は白金-炭素が用いられる。

反応（T）

化合物〔30〕をアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）等の適当な溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナ

トリウム等の塩基を用いて、室温から還流温度で反応させることにより化合物〔31〕を得る。

化合物〔31〕は単離することなしに、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）等の適当な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、メトキシベンジルクロリド等のアラルキルハライド等と反応させることにより、化合物〔32〕を得ることもできる。

反応（U）

化合物〔32〕をアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）又は水等の適当な溶媒、若しくはそれらの混合溶媒を用いて、光学活性な酸（例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、カンファースルホン酸、リンゴ酸等）を用いるジアステレオマー晶析法によって、光学分割することにより、光学活性な化合物〔33〕を得る。式〔33〕で示される（1R, 5S）光学活性体を製造するには、ジトルオイル-L-酒石酸、ジベンゾイル-L-酒石酸等の光学活性な酸を用いることができる。

化合物〔33〕（式中、Bnは前記と同じ）を前記反応（J）（反応（J）に続いて反応（L）を行ってもよい）、（M）、（N）又は（O）と同様に反応を行うことにより化合物〔34〕を得ることができる。引き続き前記反応（K）と同様に反応を行うことにより目的化合物〔35〕を得ることができる。

製造方法7は、少ない工程で収率よく中間体〔33〕を製造することができ、出発原料である5-ブロモニコチン酸又はニコチン酸が安価であるという特徴がある。したがって、目的とするジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナン誘導体を効率的に低コストで製造することができる方法である。

このようにして得られた一般式〔1〕で示される化合物の反応混合物からの単離、精製は有機合成化学の分野で慣用の任意の手段を用いることにより実施することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー、溶媒抽出、再結晶等である。

単離、精製は各反応毎に行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

一般式〔1〕で示される本発明化合物には、不斉炭素に基づく立体異性体が存在するが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべて本発明の範囲に含まれる。

ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は、ニコチン様コリン作用及びドパミン放出作用を有し、ニコチン様コリン作動薬あるいはドパミン作動薬として有用である。従って、当該ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は脳細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬として、あるいはドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬として用いることができる。詳細には、当該ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病等の中枢神経変性疾患の治療、脳機能障害の改善等に利用することができ、特に記憶障害改善作用を有することから痴呆症に代表される記憶障害の改善薬として用いることができる。かかるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は、前記一般式〔1〕で示される化合物に限定されるものではなく、2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン骨格を有する化合物を包含する。好ましくは、ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は一般式〔1〕で示される化合物である。

ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には、水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口、非経口又は外用投与（局所投与）により投与することができる。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物ならびに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たりジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体（好ましくは一般式〔1〕で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体）を0. 1mg～1000mg、特に1mg～300mgを投与するのが好ましい。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例及び表中で使用する略号は以下の意味を示す。

¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴スペクトル
MS	質量分析スペクトル
FAB MS	高速原子衝撃質量分析スペクトル
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Me	メチル
Et	エチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル

実施例1

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-3-カルボン酸
ベンジルアミド塩酸塩

a) ピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエチルエステル

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸（200g）のエタノール（1300ml）懸濁液に4N塩化水素-1, 4-ジオキサン（500ml）を加え、37時間加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和重曹水に注ぎ、重曹で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して表題化合物（219g）を得た。

b) ピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノエチルエステル

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエチルエステル (219g) のエタノール (1500ml) 溶液に、氷冷下、水酸化カリウム (64.8g) の水溶液 (360ml) を滴下し、室温で 25 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (500ml) を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に酢酸 (56.2ml) を加え、4 °C で 46 時間放置することにより、結晶として表題化合物 (124g) を得た。

c) 5-カルバモイル-ニコチン酸エチルエステル

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノエチルエステル (124g) に、氷冷下、塩化チオニルを加え、1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を氷冷下、ベンゼン (500ml) 及び 28% アンモニア水 (500ml) の混合物に加えることにより、結晶として表題化合物 (88.5g) を得た。

d) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-カルバモイルピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

5-カルバモイル-ニコチン酸エチルエステル (88.5g) の酢酸 (500ml) 懸濁液に酸化白金 (4.25g) を加え、水素雰囲気下 (3 気圧)、60 °C で 6 時間攪拌した。反応液を濾過、濃縮した。残渣を 1, 4-ジオキサン (600ml) 及び水 (600ml) の混合物に溶解し、氷冷下、重曹で塩基性にし、ジ-tert-ブチルカルボネート (84.9g) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して、表題化合物 (118g) を得た。

e) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-シアノピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-カルバモイルピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル (70.0g) のピリジン (700ml) 溶液にオキシ塩化リン (13.2ml) を加え、75 °C で 1 時間加熱した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、5% 硫酸水素カリウム水、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して表題化合物 (61.2g) を得た。

f) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-シアノピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル(61.2g)の酢酸(500ml)溶液に酸化白金(3.06g)を加え、水素雰囲気下(3気圧)、室温で3時間攪拌した。反応液を濾過後濃縮し、残渣をメタノール(600ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(60% dispersion in oil、25.0g)を加え、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウム水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノールの混合溶媒)にて精製し、表題化合物(34.1g)を得た。

g) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸ベンジルアミド

7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(1.00g)のトルエン(10ml)溶液にベンジルイソシアネート(0.616ml)を加え、80℃にて3時間加熱した。反応液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノールの混合溶媒)にて精製し表題化合物(1.60g)を得た。

h) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸ベンジルアミド塩酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸ベンジルアミド(1.60g)の1, 4-ジオキサン(15ml)溶液に4N塩化水素-1, 4-ジオキサン(15ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をエタノール及び水の混合物より再結晶することにより表題化合物(985mg)を得た。

実施例2～5

実施例1と同様の方法で、次の化合物を合成した。

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
フェニルアミド塩酸塩 (実施例 2)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-メチルアミド塩酸塩 (実施例 3)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-エチルアミド塩酸塩 (実施例 4)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-tert-ブチルアミド塩酸塩 (実施例 5)

実施例 6

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
(2-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (2-メトキシフェニル) アミド

実施例 1-g) と同様の方法でベンジルイソシアネートの代わりに 2-メトキシフェニルイソシアネートを用い、実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (200mg) より表題化合物 (302mg) を得た。

b) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (2-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (2-メトキシフェニル) アミド

(295mg) の 1.4-ジオキサン (5ml) 溶液に 4 N 塩化水素-1.4-ジオキサン (5ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をイソプロパノール (10ml) に溶解しフマル酸 (241mg) のイソプロパノール (40ml) 溶液を加え濃縮し、残渣をエタノール及び水の混合物より再結晶することにより表題化合物 (198mg) を得た。

実施例 7 ~ 12

実施例 6 と同様の方法で、次の化合物を合成した。

3-〔(S)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩 (実施例 7)

3-〔(R)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩 (実施例 8)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(1-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 9)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(3-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩 (実施例 10)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(4-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩 (実施例 11)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-イソプロピルアミドフマル酸塩 (実施例 12)

実施例 13

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
(4-クロロベンジル) アミドフマル酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-クロロベンジル) アミド

4-クロロフェニル酢酸 (850mg) のトルエン (10ml) 溶液にジフェニルリン酸
アジド (1.18ml)、トリエチルアミン (0.764ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌し、
80℃にて 1 時間攪拌した。

反応液に実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-
3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (400mg) を加え 80℃
にて 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30ml) を加え 5% 硫酸水素カリウム
水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノー
ルの混合溶媒) にて精製し表題化合物 (670mg) を得た。

b) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-クロロベンジル) アミドフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-クロロベンジル) アミド (664mg) より、実施例 6-b) と同様の方法で表題化合物 (343mg) を得た。

実施例 14~60

実施例 13 と同様の方法で、次の化合物を合成した。

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-クロロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 14)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-クロロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 15)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フルオロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 16)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 17)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-フルオロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 18)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 19)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 20)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 21)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 22)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 23)

- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 24)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] アミドフマル酸塩 (実施例 25)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジ (ベンジルオキシ) ベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 26)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 27)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 28)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 29)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 30)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メチルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 31)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メチルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 32)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-トリフルオロメチルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 33)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-トリフルオロメチルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 34)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 35)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ジメチルアミノベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 36)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

- (4-エトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 37)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フェニルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 38)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジクロロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 39)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-チエニル) メチルアミドフマル酸塩 (実施例 40)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-3-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 41)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-4-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 42)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-2-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 43)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 44)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-1-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 45)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- フェネチルアミドフマル酸塩 (実施例 46)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシフェネチル) アミドフマル酸塩 (実施例 47)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシフェネチル) アミドフマル酸塩 (実施例 48)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシフェネチル) アミドフマル酸塩 (実施例 49)
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- プロピルアミドフマル酸塩 (実施例 50)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロプロピルアミドフマル酸塩 (実施例 5 1)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-イソブチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 2)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロプロピルメチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 3)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 4)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロブチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 5)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 6)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルアミドフマル酸塩 (実施例 5 7)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル) アミドフマル酸塩 (実施例
5 8)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルメチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 9)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルメチルアミドフマル酸塩 (実施例 6 0)

実施例 6 1

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
(4-ヒドロキシベンジル) アミドフマル酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシ
クロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシベンジル) ア
ミド

実施例 13-a) と同様の方法で、4-クロロフェニル酢酸の代わりに 4-ベンジルオキシフェニル酢酸 (820mg) を用い、実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (409mg) より表題化合物 (805mg) を得た。

b) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシベンジル) アミド

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシベンジル) アミド (533mg) のメタノール (10ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (10mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過後濃縮し表題化合物 (354mg) を得た。

c) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシベンジル) アミドフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシベンジル) アミド (340mg) より、実施例 6-b) と同様の方法で表題化合物 (110mg) を得た。

実施例 6 2、6 3

実施例 6 1 と同様の方法で、次の化合物を合成した。

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸-(3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド塩酸塩 (実施例 6 2)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 6 3)

実施例 6 4

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン

実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (600mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (12ml) に、氷冷下、カリウム-tert-ブトキシド (841mg) を加え室温にて 20 分間攪拌した。反応液を氷冷し、N, N-ジメチルカルバモイルクロライド (0.690ml) を加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノールの混合溶媒) にて精製し表題化合物 (549mg) を得た。

b) 3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (540mg) より、実施例 6-b) と同様の方法で表題化合物 (66.0mg) を得た。

実施例 6 5

実施例 6 4 と同様の方法で、3-(ピペリジン-1-カルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩を合成した。

実施例 6 6

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン塩酸塩

a) 3-アセチル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン

実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (2.30g) に無水酢酸 (10ml) を加え、120℃で2時間加熱した。反応液にメタノール (15ml) を加え、濃縮し飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%硫酸水素カリウム水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、表題化合物 (2.45g) を得た。

b) 3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン塩
酸塩

3-アセチル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (1.00g) のジクロロメタン (8ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (8ml) を加え 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和重曹水を加え炭酸カリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、0. 2 N 塩化水素-酢酸エチル (12ml) を滴下し 1 時間攪拌した後濃縮した。残渣をエタノールより再結晶することにより表題化合物 (395mg) を得た。

実施例 6 7

3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン塩
酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピバロイル-3, 7-ジアザ
ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン

実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (1.20g) のジクロロメタン (12 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (2.09ml) 及びピバロイルクロライド (1.23ml) を加え室温で 20 分間攪拌した。反応液に 5% 硫酸水素カリウム水 (15ml) を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し表題化合物 (1.57g) を得た。

b) 3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン
塩酸塩

実施例 1-h) と同様の方法により、7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (1.57g) より表題化合物 (685mg) を得た。

実施例 6 8

3-ベンジルオキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ

ン-2-オンフマル酸塩

a) 3-ベンジルオキシカルボニル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

実施例64-a)と同様の方法により、N, N-ジメチルカルバモイルクロライドの代わりにベンジルオキシカルボニルクロライド(0.891ml)を用い、実施例1-f)で得られた7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(500mg)より表題化合物(399mg)を得た。

b) 3-ベンジルオキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンフマル酸塩

3-ベンジルオキシカルボニル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(389mg)のジクロロメタン(3ml)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(3ml)を加え30分間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和重曹水を加え炭酸カリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濃縮した。残渣をイソプロパノール(5ml)に溶解し、フマル酸(80mg)のイソプロパノール(20ml)溶液を加え濃縮し、残渣をイソプロパノールより再結晶することにより表題化合物(175mg)を得た。

実施例69、70

(1R, 5S)-(+)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩(実施例69)及び

(1S, 5R)-(-)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩(実施例70)

a) 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

実施例1-f)で得られた7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(6.40g)の1, 4-ジオキサン(50ml)溶液に4N塩化水素-1, 4-ジオキサン(50ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に炭酸カリウム(5.51g)水溶液、無水硫酸ナ

トリウムを順次加え5%エタノール-クロロホルムで抽出し、濃縮することにより表題化合物(2.98g)を得た。

b) (1R, 5S) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩及び(1S, 5R) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンD-酒石酸塩

3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(2.98g)のエタノール溶液(30ml)に80℃水浴上でL-酒石酸(1.60g)のエタノール(35ml)-水(7ml)混合溶液を加え室温で120時間放置した。析出する結晶を濾取しメタノール及び水の混合物より再結晶することにより(1R, 5S) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩(1.20g)を得た。また、濾液を濃縮し残渣に炭酸カリウム(996mg)水溶液、無水硫酸ナトリウムを順次加え5%エタノール-クロロホルムで抽出、濃縮し、残渣をエタノール(20ml)に溶解し80℃水浴上でD-酒石酸(1.06g)のエタノール(30ml)-水(6ml)混合溶液を加え室温で48時間放置した。析出する結晶を濾取しメタノール及び水の混合物より再結晶することにより(1S, 5R) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンD-酒石酸塩(771mg)を得た。

c) (1R, 5S) - 7-(tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン及び(1S, 5R) - 7-(tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

(1R, 5S) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩の1, 4-ジオキサン(20ml)-水(20ml)混合溶液に、氷冷下、重曹(1.36g)及びジ-tert-ブチルカーボネート(832mg)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して、(1R, 5S) - 7-(tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(892mg)を得た。同様に(1S, 5R) - 3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

D-酒石酸塩 (751mg)より (1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オン (583mg)を得た。
 d) (1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド及び (1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド

実施例 13 - a) と同様の方法で 4 - クロロフェニル酢酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を用い、(1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オン (240mg)より (1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド (350mg)を得た。また、(1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オン (200mg)より (1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド (253mg)を得た。

e) (1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩及び (1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩

(1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド (345mg)より、実施例 6 - b) と同様の方法で (1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩 (174mg)を得た。また、(1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸シクロペンチルアミド (250mg) より (1 S, 5 R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩 (130mg) を得た。

実施例 7 1 ~ 7 6

実施例 6 9、7 0 と同様の方法で、次の化合物を合成した。

(1 R, 5 S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミドフマル酸塩
(実施例 7 1)

(1 S, 5 R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミドフマル酸塩
(実施例 7 2)

(1 R, 5 S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 7 3)

(1 S, 5 R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 7 4)

(1 R, 5 S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 7 5)

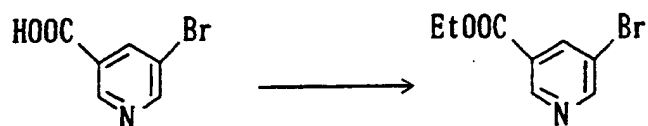
(1 R, 5 S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 7 6)

実施例 7 7

(1 R, 5 S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド・フマル酸塩

a) 5-ブロモニコチン酸エチル

(1) 5-ブロモニコチン酸からの製造

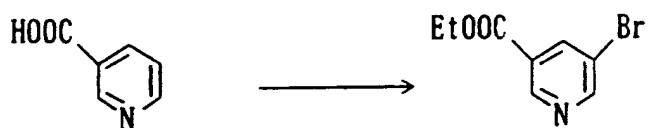


塩酸 (約18g) のエタノール (375ml) 溶液に 5-ブロモニコチン酸 (100g, 495mmol) を加え 24 時間還流した後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水 (150ml) 及びヘキサン (400ml) を加えた後、炭酸水素ナトリウム (36g) を加えて中和した。有機層を分離後、水層をヘキサン (150ml、100ml で各 1 回) 再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (100ml) で洗浄した。無水硫酸ナトリウム (30g) 及び活性炭 (10g) を加えて 50℃ にて 10 分間加熱した。不溶物をセライトを用いて濾去し、ヘキサン (250ml) で洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮することにより 5-ブロモニコチン酸エチル (97.8g, 収率 86%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.42 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.13 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

融点 40-41℃

(2) ニコチン酸からの製造



i) 溶媒を用いない方法

ニコチン酸 (2.0g)、臭素 (3.11g)、塩化チオニル (2.32g) の混合物を、150℃ (外温) にて 4 時間攪拌した後、臭素 (1.30g) を追加し、さらに、同温度にて 13 時間攪拌した。内温を 40℃ まで冷却した後、エタノール (0.90g) を滴下した。同温度にて 20 分間攪拌した後、内温 80℃ にて 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻し、ヘプタン (13.0ml) 及び水 (7.6ml) を加えた。氷冷攪拌下、炭酸水素ナトリウムを

加え、反応液を塩基性にした後、チオ硫酸ナトリウムを加えて脱色した。有機層を分離した後、水層をヘプタン(1.5ml×2)で再抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水(5ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮することにより、5-ブロモニコチン酸エチル(3.30g, 収率88%)を淡黄色結晶として得た。

ii) 溶媒を用いる方法

ニコチン酸(100g)の1, 2-ジクロロベンゼン懸濁液に、窒素雰囲気下、70℃(外温)にて、攪拌下、臭素(41.9g)及び塩化チオニル(71.1g)を順次滴下した。滴下終了後、150℃(外温)にて1.5時間攪拌した後、臭素(41.9g)を追加した。180℃(外温)にて13時間攪拌した後、臭素(12.5g)をさらに追加した。3時間攪拌した後、反応液を50℃まで冷却した。反応液にエタノール(44.9g)を滴下した後、80℃にて30分間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル(100ml)、ヘプタン(75ml)及びエタノール(5ml)を順次加えた後、室温にて12時間攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチル(300ml)で洗浄し、風乾した。得られた目的物の塩(221g)をヘプタン(750ml)及び水(750ml)に懸濁し、攪拌下、炭酸カリウム(95.5g)及びチオ硫酸ナトリウム(107g)を順次加えた。塩が完全に溶解したことを確認した後、分液した。水層をヘプタン(100ml)で再抽出した。有機層を合わせて、水(500ml×2)及び飽和食塩水(500ml)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮することにより、5-ブロモニコチン酸エチル(123g, 収率67%)を淡黄色結晶として得た。

b) 5-シアノニコチン酸エチル



(1) シアン化銅によるニトリル化

シアン化銅(I)(98%, 45.68g, 500mmol)と上記工程a)で得られた5-ブロモニコチン酸エチル(100g, 435mmol)のジメチルホルムアミド(500ml)懸濁液を

窒素雰囲気下、4時間還流した。反応液を内温50°Cまで放冷した後に酢酸エチル(500ml)、5%炭酸カリウム水溶液(100ml)を順次加えた。3.25N次亜塩素酸ナトリウム水溶液(360ml)を内温を30°C~40°Cに保つように25分間かけて滴下し、同温にて1時間攪拌した。この後、28%アンモニア水(45ml)を内温を20°C~30°Cに保つようにゆっくり加えた後、分液した。水層を酢酸エチル(100ml)で再抽出した。有機層を合わせて10%食塩水(200ml)、飽和食塩水(450ml)で順次洗浄した。有機層に活性炭(6g)を加え室温にて30分間攪拌し、不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノール(200ml) - 水(500ml)より結晶化することにより、5-シアニコチン酸エチル(58.83g, 収率77%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.44(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.46(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 8.57(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 9.04(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 9.40(1H, t, $J=2\text{Hz}$)

FAB MS(m/z) 177(MH^+), 149, 136

融点 85-87°C

(2) ニッケル触媒によるニトリル化

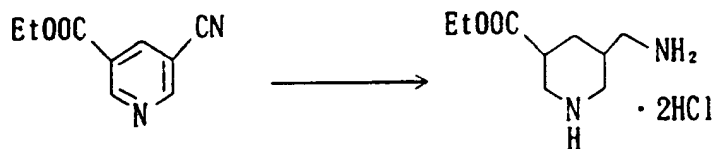
Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985 (1988)に記載の方法と同様にしてニトリル化を行った。臭化ニッケル(II)(2.85g, 13.1mmol)、亜鉛末(2.56g, 39.2mmol)及びトリフェニルホスフィン(13.7g, 52.2mmol)の混合物に、アルゴン雰囲気下にて、アセトニトリル(300ml)を加え、内温60°Cにて1時間攪拌した。反応液にシアン化ナトリウム(23.5g, 479mmol)を加え、20分間攪拌した後、上記工程a)で得られた5-ブロモニコチン酸エチル(100g, 435mmol)のアセトニトリル(100ml)溶液を加え、内温60°Cのまま攪拌した。22時間後、反応液を放冷し、酢酸エチル(200ml)及び5%炭酸カリウム水溶液(100ml)を加え、室温で30分間攪拌した。さらに氷冷し、10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(150ml)を加えて30分間攪拌した後、分液した。水層を酢酸エチル(100ml)で再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(50ml)と水(50ml)からなる混合液、3N塩酸(150ml)で順次洗浄した。3N塩酸による洗浄で分離した水層を酢酸エチル(100ml)で再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50ml)と水(50ml)からなる

混合液、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノール(150ml)－水(150ml)より結晶化することにより、5－シアノニコチン酸エチル(59.1g, 収率77%)を白色結晶として得た。

(3) パラジウム触媒によるニトリル化

Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3298 (1975)に記載の方法と同様にしてニトリル化を行った。上記工程a)で得られた5－ブロモニコチン酸エチル(800mg)、ヨウ化カリウム(58mg)、酢酸パラジウム(77mg)、シアニ化カリウム(453mg)及びカリウムt-ブトキシド(78mg)の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン懸濁液をアルゴン雰囲気下にて内温120℃にて4時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3)により精製し、5－シアノニコチン酸エチル(438mg, 収率71%)を白色結晶として得た。

c) 5－アミノメチルピペリジン－3－カルボン酸エチル・二塩酸塩



オートクレーブに上記工程b)で得られた5－シアノニコチン酸エチル(20.0g, 114mmol)、酸化白金(1.00g, 5%wt)及び塩酸(16.6g, 4当量)/エタノール(300ml)を加え、水素雰囲気下(5kg/cm²)、50℃で8時間攪拌した後、70℃で1時間攪拌した。反応液にメタノール(200ml)を加えて生成物を溶解させた後、触媒を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残渣をトルエン(50ml × 2)で共沸することにより5－アミノメチルピペリジン－3－カルボン酸エチル・二塩酸塩を主成分とする粗生成物(32.3g)を黄色不定形固体として得た。

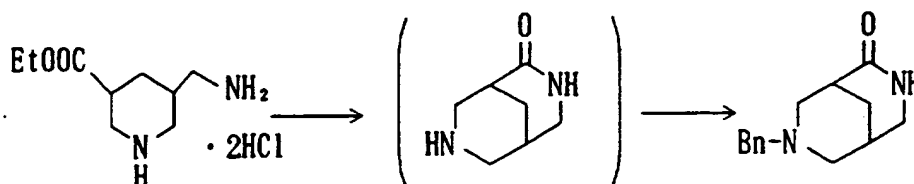
¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.24(3H, t, J=7.5Hz), 1.73(1H, m), 1.98(1H, m), 2.20(2H, m),

2.5-3.4(6H, m), 4.11(2H, q, J=7.5Hz)

FAB MS(m/z) 187, 136

融点 240-247°C (dec.)

d) 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン



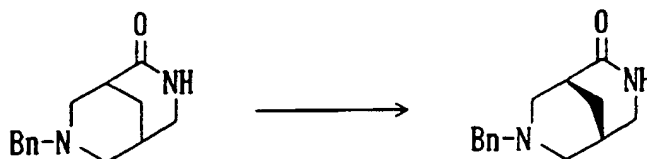
上記工程 c) で得られた粗生成物(32.3g)に、メタノール(300ml)及び28% ナトリウムメトキシド/メタノール(66.0g, 342mmol)を加え、2時間還流した。その反応液に、酢酸(6.57ml, 114mmol)を滴下した後、炭酸カリウム(15.8g, 114mmol)、ベンジルクロリド(17.1ml, 149mmol)を加え、再度4時間還流した。その反応液に、酢酸(13.1ml, 228mmol)を加えた後、減圧濃縮した。残渣を10% クエン酸水溶液(100ml)－酢酸エチル(80ml)で分液した。有機層を10% クエン酸水溶液(60ml, 40ml 各1回)でさらに抽出した。水層を合わせ、室温にて攪拌しながら炭酸カリウムを加え、pH 9～10とした後、酢酸エチル(160ml, 60ml各1回)で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(50ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(60ml)より結晶化することにより、7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン(16.3g)(5-シアノニコチン酸エチルからの収率62%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.71(1H, d, J=12.5Hz), 1.98(1H, d, J=12.5Hz), 2.10(1H, br s), 2.20(1H, d, J=12Hz), 2.24(1H, dd, J=2.5 and 11Hz), 2.53(1H, br s), 2.79(1H, d, J=11Hz), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.23(1H, d, J=12Hz), 3.36(1H, d, J=13.5Hz), 3.48(1H, dd, J=6.5 and 12Hz), 3.60(1H, d, J=13.5Hz), 6.00(1H, br s), 7.1-7.3(5H, m)

FAB MS(m/z) 231

融点 132-134°C

e) (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン



上記工程 d) で得られた 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン(200g)のメタノール(1.0 l) 溶液に、室温下、(-) - ジベンゾイル-L-酒石酸 (L-DBTA) -水和物(326.8g)のメタノール(2.0 l) 溶液を加え、種晶(7mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール(600ml) で洗浄した。得られた結晶をエタノール(4.0 l) 中で還流することにより溶解させた後、攪拌下、室温に戻した。析出した結晶を濾取し、エタノール(400ml) で洗浄後、乾燥することにより (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン-L-DBTA 塩(180.26g, 収率35.3%, 99.5%e.e. 以上) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.59(1H, d, J=13Hz), 1.82(1H, d, J=13Hz), 2.06(1H, br s), 2.13(1H, d, J=11Hz), 2.22(1H, d, J=11Hz), 2.25(1H, br s), 2.79(1H, d, J=11Hz), 2.93(1H, d, J=11Hz), 3.05(1H, d, J=12Hz), 3.32(1H, dd, J=6.5 and 12Hz), 3.46(1H, d, J=13Hz), 3.51(1H, d, J=13Hz), 5.86(2H, s), 7.2-8.1(15H, m)

FAB MS(m/z) 231

融点 177-179°C (dec.)

[α]_D = -92.6° (c=1.09, DMF)

(1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン-L-DBTA 塩(75.0g, 127mmol)をトルエン(375ml) と水(225ml) の混合物に懸濁し、攪拌下、炭酸カリウム水溶液 (炭酸カリウム35.22gと水75ml) を滴下した。混合物を分液した後、水層をトルエン(150ml) で再抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、約1/3 の容量まで減圧濃

縮することにより (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンのトルエン溶液(156g)を得た。この溶液をそのまま次反応に用いた。

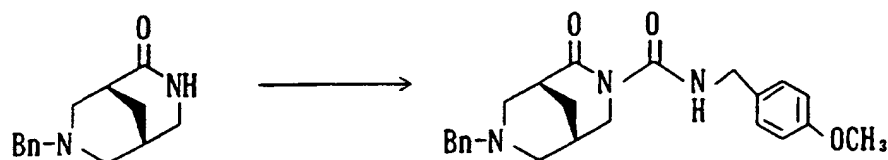
¹H-NMR (CDCl₃) 1.71(1H, d, J=12.5Hz), 1.98(1H, d, J=12.5Hz), 2.10(1H, br s), 2.20(1H, d, J=12Hz), 2.24(1H, dd, J=2.5 and 11Hz), 2.53(1H, br s), 2.79(1H, d, J=11Hz), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.23(1H, d, J=12Hz), 3.36(1H, d, J=13.5Hz), 3.48(1H, dd, J=6.5 and 12Hz), 3.60(1H, d, J=13.5Hz), 6.00(1H, br s), 7.1-7.3(5H, m)

FAB MS(m/z) 231

融点 108-110°C

[α]_D = -42.7° (c=1.02, DMF)

f) (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド



上記工程 e) で得られた (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンのトルエン溶液(156g)に 4-メトキシベンジルイソシアナート(18.40ml, 127mmol)及びトリエチルアミン(1.78ml, 12.7 mmol)を加え還流した。30分後、高速液体クロマトグラフィー分析により 4-メトキシベンジルイソシアナートの不足分を算出し、1時間後、その不足分(0.87 ml, 6.03mmol)を追加した。さらに30分間還流した後、反応液を氷冷した。不溶物をセライトを用いて濾去し、冷トルエン(100ml)で洗い込んだ。濾液を5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水 (各 50ml)で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム及び活性炭(1.47g)を加え室温にて30分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣にエタノール(60ml)を加え、再度減圧濃

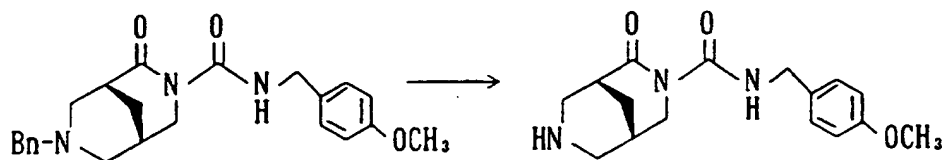
縮して (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド (51.4g, 収率103%) を主成分とする淡黄色油状物を得た。これをそのまま次反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.72(1H, d, J=13Hz), 1.97(1H, d, J=13Hz), 2.20-2.30(3H, m), 2.65(1H, br s), 2.86(1H, d, J=10Hz), 3.12(1H, d, J=11Hz), 3.41(1H, d, J=13.5Hz), 3.50(1H, d, J=13.5Hz), 3.70-3.90(5H, m), 4.46(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz), 4.52(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz), 6.85-6.90(2H, m), 7.10-7.35(7H, m), 9.83(1H, br s)

FAB MS(m/z) 394, 272, 229, 121

[α]_D = +17.5° (c=1.08, DMF)

g) (1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド



上記工程 f) で得られた (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミドの粗生成物 (51.40g) のエタノール (490ml) 溶液に 5% パラジウム-炭素 (水分 55%) (7.36g) を加え、水素雰囲気下 (5kgf/cm²)、内温 60°C で 5.5 時間攪拌した。触媒を濾去し、エタノール (283ml) で洗い込むことにより、(1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミドのエタノール溶液 (652.7g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.87(1H, d, J=13Hz), 2.02(1H, d, J=13Hz), 2.19(1H, br s), 2.61(1H, br s), 2.89(1H, dd, J=2 and 12Hz), 2.95(1H, dd, J=2 and 12Hz), 3.05(1H, d, J=12Hz), 3.24(1H, d, J=12Hz), 3.79(3H, s), 3.84(1H, s), 3.85(1H, s), 4.39(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz), 4.48(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz),

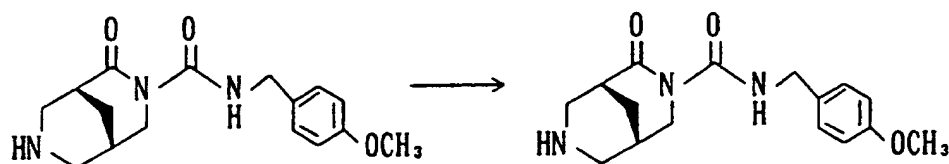
6.86(1H, d, J=8.5Hz), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 9.80(1H, br s)

FAB MS(m/z) 304, 261, 195, 121

$[\alpha]_D = +42.0^\circ$ (c=0.545, DMF)

融点 93-95°C

h) (1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸(4-メトキシベンジル)アミド・フマル酸塩



フマル酸塩

上記工程 g) で得られた (1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸(4-メトキシベンジル)アミドのエタノール溶液のうち620.1gを63~65°Cに加熱し、そこにフマル酸(14.05g, 121 mmol)のエタノール(550.8ml)溶液を1.5時間かけて滴下した。攪拌下、室温に戻した後、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより (1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸(4-メトキシベンジル)アミド・フマル酸塩(42.65g, (1R, 5S) - 7-ベンジルー3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン-L-DBTA塩からの収率84%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 1.77(1H, d, J=12.5Hz), 1.97(1H, d, J=12.7Hz),

2.20(1H, br s), 2.54(1H, br s), 2.81-2.85(2H, m), 2.96-3.07(2H, m),

3.64-6.68(2H, m), 3.73(3H, s), 4.31(2H, d, J=5.69Hz), 6.57(2H, s),

6.89(2H, d, J=8.57Hz), 7.24(2H, d, J=8.48Hz), 9.64-9.68(1H, m)

FAB MS(m/z) 304(MH^+), 121

$[\alpha]_D = +33.1^\circ$ (c=0.61, DMF)

融点 176-177°C

実施例 1 ~ 76 の化合物の構造式及び理化学的性状を表 1 ~ 26 に示す。

表 1

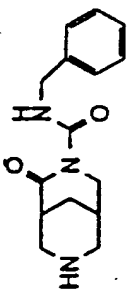
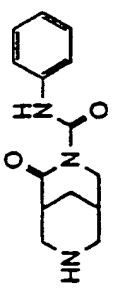
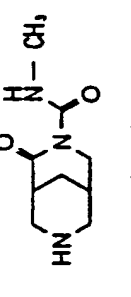
实施例 番号	構造式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
1	 塩酸塩	196~197°C	273(M ⁺) 140	2.08(1H,d,J=13.8Hz),2.17-2.22(1H,m),2.68(1H,br s),3.04(1H,br s),3.35-3.43(2H,m),3.48-3.53(2H,m),3.90-3.91(2H,m),4.50(2H,s),7.36-7.44(5H,m)
2	 塩酸塩	200~202°C	259(M ⁺) 154	2.11(1H,d,J=13.8Hz),2.23(1H,d,J=13.5Hz),2.73(1H,br s),3.09(1H,br s),3.38-3.46(2H,m),3.52-3.61(2H,m),3.96-4.03(2H,m),7.27-7.31(1H,m),7.43-7.49(4H,m)
3	 塩酸塩	225~226°C	200(MH ⁺) 143, 96	2.10(1H,d,J=13.5Hz),2.23(1H,d,J=13.8Hz),2.71(1H,br s),2.87(3H,s),3.04(1H,br s),3.39-3.45(2H,m),3.51-3.59(2H,m),3.92-3.94(2H,m)

表 2

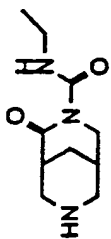
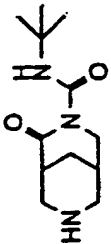
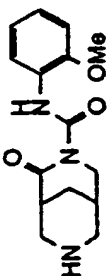
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
4	 塩酸塩	203~205°C	211(M ⁺) 140	1.17(3H,t,J=7.2Hz), 2.09(1H,d,J=13.8Hz), 2.19-2.22(1H,m), 3.32(2H,q,J=7.2Hz), 3.38-3.43(2H,m), 3.50-3.53(2H,m), 3.91-3.92(2H,m)
5	 塩酸塩	268~270°C (dec)	239(M ⁺) 183, 141	1.35(9H,s), 2.05(1H,d,J=13.5Hz), 2.17(1H,d,J=13.5Hz), 2.66(1H,br s), 2.99(1H,br s), 3.34-3.39(2H,m), 3.47-3.51(2H,m), 3.84-3.85(2H,m)
6	 フマル酸塩	198~199°C	290(MH ⁺) 141	2.09-2.13(1H,m), 2.23-2.27(1H,m), 2.73(1H,br s), 3.11(1H,br s), 3.38-3.46(2H,m), 3.52-3.63(2H,m), 3.92(3H,s), 3.97-4.01(2H,m), 6.66(2H,s), 7.04-7.09(1H,m), 7.14-7.16(1H,m), 7.28-7.26(1H,m), 7.84-7.87(1H,m)

表 3

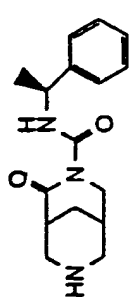
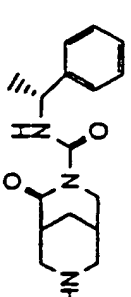
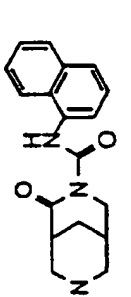
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
7	 フマル酸塩	162~163°C [α] _D =+23.9° (c=0.97 in H ₂ O)	288(MH ⁺) 136, 105	1.41(3H,d,J=6.9Hz), 1.96(1H,d,J=12.6Hz), 2.04-2.09(1H,m), 2.56(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.26-3.33(2H,m), 3.38-3.48(2H,m), 3.67-3.80(2H,m), 4.80-4.83(1H,m), 6.60(2H,s), 7.24-7.34(5H,m)
8	 フマル酸塩	161~162°C [α] _D =-23.4° (c=0.92 in H ₂ O)	288(MH ⁺) 136, 105	1.41(3H,d,J=6.9Hz), 1.96(1H,d,J=12.9Hz), 2.07-2.09(1H,m), 2.55(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.27-3.32(2H,m), 3.38-3.46(2H,m), 3.67-3.80(2H,m), 4.80-4.83(1H,m), 6.61(2H,s), 7.24-7.34(5H,m)
9	 フマル酸塩	197°C	310(MH ⁺) 195, 141	2.14(1H,d,J=13.5Hz), 2.29(1H,d,J=13.5Hz), 2.75(1H,br s), 3.15(1H,br s), 3.40-3.70(4H,m), 3.90-4.10(2H,m), 6.66(2H,s), 7.50-7.70(4H,m), 7.90-8.10(3H,m)

表 4

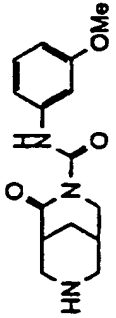
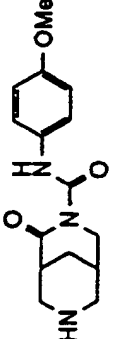
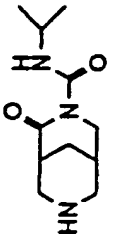
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
10	 フマル酸塩	180~181°C	289(M ⁺) 140	2.09-2.15(1H,m), 2.25-2.28(1H,m), 2.75(1H,br s), 3.12(1H,br s), 3.39-3.47(2H,m), 3.54-3.64(2H,m), 3.86(3H,s), 3.99-4.01(2H,m), 6.68(2H,s), 6.90(2H,d,J=8.4Hz), 7.09(1H,d,J=8.1Hz), 7.17(1H,m), 7.39(1H,t,J=8.4Hz)
11	 フマル酸塩	183~184°C	289(M ⁺) 140	2.09-2.14(1H,m), 2.23-2.27(1H,m), 2.74(1H,br s), 3.10(1H,br s), 3.38-3.46(2H,m), 3.53-3.63(2H,m), 3.85(3H,s), 3.97-3.99(2H,m), 6.68(2H,s), 7.03(2H,d,J=9.3Hz), 7.39(2H,d,J=9.0Hz)
12	 フマル酸塩	190~191°C	226(M ⁺) 153, 140	1.20(6H,d,J=6.6Hz), 2.07(1H,d,J=13.5Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.00(1H,m), 3.35-3.40(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.88-3.96(2H,m), 6.68(2H,s)

表 5

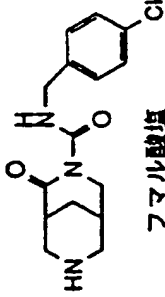
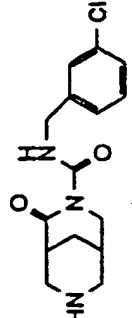
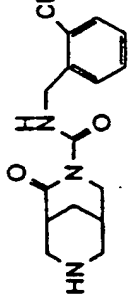
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
13	 フマル酸塩	172~174℃	308(M ⁺) 141, 125	2.07(1H,d,J=13.7Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.68(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.34-3.42(2H,m), 3.47-3.57(2H,m), 3.90(2H,d,J=3.7Hz), 4.46(2H,s), 6.67(2H,s), 7.32-7.41(4H,m)
14	 フマル酸塩	183~184℃	307(M ⁺) 140	2.06(1H,d,J=13.8Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.33-3.41(2H,m), 3.47-3.57(2H,m), 3.90(2H,d,J=3.6Hz), 4.47(2H,s), 6.66(2H,s), 7.27-7.38(4H,m)
15	 フマル酸塩	172~173℃	307(M ⁺) 140	2.06(1H,d,J=13.5Hz), 2.18(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.46-3.56(2H,m), 3.88(2H,d,J=3.3Hz), 4.56(2H,s), 6.67(2H,s), 7.31-7.34(2H,m), 7.43-7.79(2H,m)

表 6

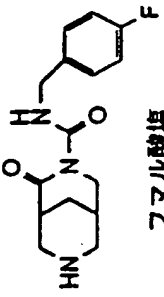
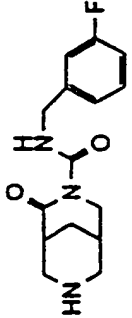
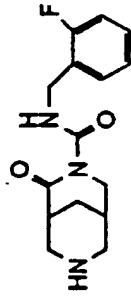
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
16	 フマル酸塩	179~180°C	291(M ⁺) 140	2.07(1H,d,J=13.8Hz), 2.20(1H,d,J=13.7Hz), 2.68(1H,br s), 3.04(1H,br s), 3.34-3.42(2H,m), 3.48-3.57(2H,m), 3.80(2H,d,J=3.7Hz), 4.46(2H,s), 6.88(2H,s), 7.10-7.16(2H,m), 7.36-7.40(2H,m)
17	 フマル酸塩	178~179°C	291(M ⁺) 153, 135	1.98(1H,d,J=13.6Hz), 2.11(1H,d,J=13.6Hz), 2.58(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.24-3.32(2H,m), 3.38-3.47(2H,m), 3.81(2H,d,J=3.6Hz), 4.40(2H,s), 6.58(2H,s), 6.94-7.09(3H,m), 7.25-7.33(1H,m)
18	 フマル酸塩	179~180°C	291(M ⁺) 153, 140, 135	2.06(1H,d,J=13.5Hz), 2.19(1H,d,J=13.2Hz), 2.67(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.46-3.56(2H,m), 3.89(2H,d,J=3.3Hz), 4.53(2H,s), 6.67(2H,s), 7.12-7.22(2H,m), 7.32-7.43(2H,m)

表 7

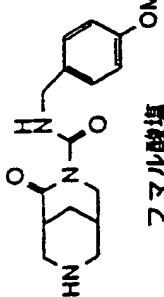
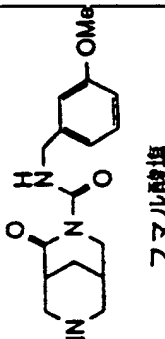
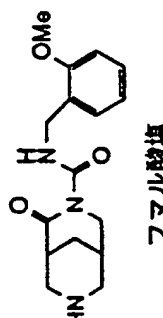
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
19	 フマル酸塩	175~176°C	303(M ⁺) 260, 141, 120	1.96(1H,d,J=13.6Hz), 2.08(1H,d,J=13.6Hz), 2.56(1H,br s), 2.91(1H,br s), 3.23-3.30(2H,m), 3.36-3.45(2H,m), 3.72(3H,s), 3.78(2H,d,J=4.7Hz), 4.31(2H,s), 6.56(2H,s), 6.89(2H,d,J=8.5Hz), 7.23(2H,d,J=8.4Hz)
20	 フマル酸塩	168~169°C	304(MH ⁺) 153	1.97(1H,d,J=13.5Hz), 2.10(1H,d,J=14.1Hz), 2.58(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.25-3.32(2H,m), 3.38-3.48(2H,m), 3.74(3H,s), 3.80(2H,d,J=3.3Hz), 4.37(2H,s), 6.58(2H,s), 6.83-6.92(3H,m), 7.23-7.28(1H,m)
21	 フマル酸塩	185~186°C	303(M ⁺) 260, 140	2.06(1H,d,J=13.8Hz), 2.18(1H,d,J=14.4Hz), 2.67(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.47-3.55(2H,m), 3.89(3H,s), 4.46(2H,d,J=3.0Hz), 6.65(2H,s), 7.01(1H,t,J=7.5Hz), 7.09(1H,d,J=8.1Hz), 7.32-7.40(2H,m)

表 8

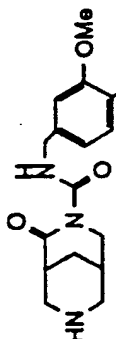
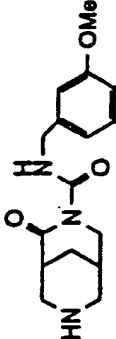
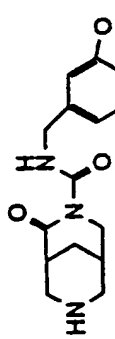
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
22	 フマル酸塩	169~170°C	333(M ⁺) 150, 140	2.15(1H, d, J=13.8Hz), 2.26(1H, d, J=12.3Hz), 2.76(1H, br s), 3.10(1H, br s), 3.44-3.49(2H, m), 3.66-3.65(2H, m), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 3.98(2H, m), 4.49(2H, s), 6.76(2H, s), 7.03-7.11(3H, m)
23	 フマル酸塩	184~185°C	363(M ⁺) 222, 135	2.05(1H, d, J=12.9Hz), 2.17(1H, d, J=14.2Hz), 2.66(1H, br s), 3.01(1H, br s), 3.35-3.38(2H, m), 3.46-3.55(2H, m), 3.75(3H, s), 3.84(6H, s), 3.89(2H, m), 4.40(2H, s), 6.66(2H, s), 6.73(2H, s)
24	 フマル酸塩	193~194°C	317(M ⁺) 140, 134	2.05(1H, d, J=12.3Hz), 2.18(1H, d, J=14.1Hz), 2.66(1H, br s), 3.01(1H, br s), 3.34-3.38(2H, m), 3.46-3.55(2H, m), 3.89(2H, s), 4.38(2H, s), 5.94(2H, s), 6.66(2H, s), 6.86(2H, s), 6.90(1H, s)

表 9

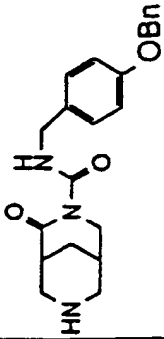
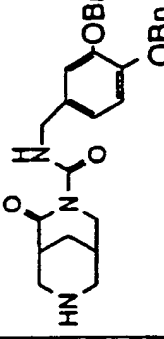
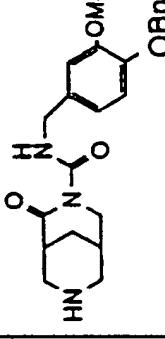
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
25	 <p>フマル酸塩</p>	172°C	380(M ⁺) 287, 212, 197, 141	1.80-2.20(2H, m), 2.65(1H, br s), 2.30(1H, br s), 3.20-3.50(4H, m), 3.87(2H, br s), 4.39(2H, br s), 5.14(2H, br s), 6.70(2H, s), 7.02(2H, br s), 7.20-7.50(7H, m)
26	 <p>フマル酸塩</p>	165°C	486(M ⁺) 394, 303, 211, 181, 141	2.06(2H, br s), 2.63(1H, br s), 2.96(1H, br s), 3.20-3.60(4H, m), 3.70-4.00(2H, m), 4.20-4.40(2H, m), 5.12(4H, br s), 6.76(2H, s), 6.80-7.10(3H, m), 7.35(10H, br s)
27	 <p>フマル酸塩</p>	171°C	410(M ⁺) 227, 141	1.90-2.10(2H, m), 2.61(1H, br s), 2.95(1H, br s), 3.30-3.40(2H, m), 3.40-3.60(2H, m), 3.70-3.90(5H, m), 4.31(1H, d, J=11Hz), 4.38(1H, d, J=11Hz), 5.06(2H, s), 6.66(2H, s), 6.83(1H, d, J=6Hz), 6.92(1H, d, J=6Hz), 6.99(1H, s), 7.30-7.40(5H, m)

表 10

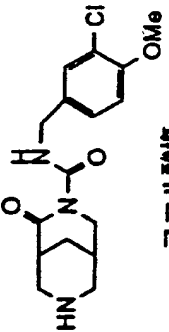
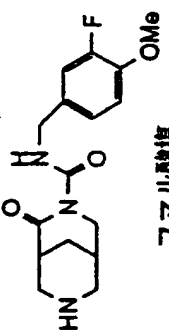
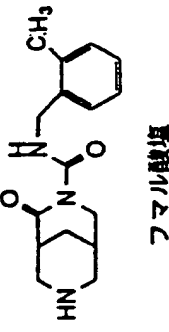
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
28	 フマル酸塩	183~184°C	338(MH ⁺) 154, 136	2.04-2.08(1H,m), 2.16-2.19(1H,m), 2.67(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.31-3.39(2H,m), 3.46-3.54(2H,m), 3.89(3H,s), 4.40(2H,s), 6.67(2H,s), 7.10(1H,d, J=9.0Hz), 7.28(1H,d, J=9.3Hz), 7.40(1H,s)
29	 フマル酸塩	187~188°C	322(MH ⁺) 139	1.77(1H,d, J=13.2Hz), 1.98(1H,d, J=12.6Hz), 2.19(1H,br s), 2.55(1H,br s), 2.81-2.85(2H,m), 2.95-3.07(2H,m), 3.60-3.72(2H,m), 3.81(3H,s), 4.32(2H,d, J=5.8Hz), 6.58(2H,s), 7.09-7.17(3H,m), 9.70(1H,m) DMSO-d ₆
30	 フマル酸塩	173°C	288(MH ⁺) 245, 185, 153, 141, 105	1.96(1H, d, J=13.5Hz), 2.08(1H, d, J=13.5Hz), 2.23(3H, s), 2.57(1H, br s), 2.92(1H, br s), 3.20-3.35(2H, m), 3.38(1H, d, J=12.5Hz), 3.43(1H, d, J=12.5Hz), 3.70-3.90(2H, m), 4.34(1H, d, J=15Hz), 4.40(1H, d, J=15Hz), 6.58(2H, s), 7.10-7.30(4H, m)

表 11

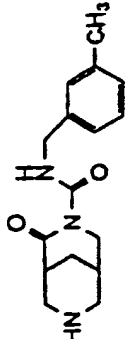
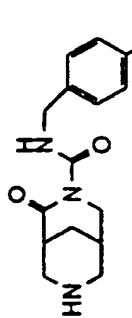
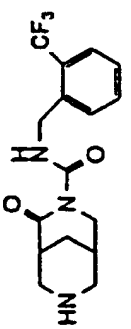
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
31	 フマル酸塩	175°C	288(M ⁺) 245, 195, 167, 153, 141, 105	1.97(1H, d, J=13Hz), 2.08(1H, d, J=13Hz), 2.23(3H, s), 2.58(1H, br s), 2.93(1H, br s), 3.20-3.35(2H, m), 3.40(1H, d, J=14Hz), 3.45(1H, d, J=14Hz), 3.81(2H, br s), 4.35(2H, s), 6.58(2H, s), 7.00-7.15(3H, m), 7.21(t, J=7Hz)
32	 フマル酸塩	179~180°C	287(M ⁺) 153, 140	2.07(1H, d, J=13.8Hz), 2.19(1H, d, J=13.8Hz), 2.32(3H, s), 2.67(1H, br s), 3.02(1H, br s), 3.16(6H, s), 3.35-3.41(2H, m), 3.47-3.56(2H, m), 3.90(2H, m), 4.44(2H, s), 6.67(2H, s), 7.23-7.30(4H, m)
33	 フマル酸塩	188~189°C	341(M ⁺) 158, 140	2.08(1H, m), 2.21(1H, m), 2.69(1H, br s), 3.06(1H, br s), 3.35-3.42(2H, m), 3.48-3.58(2H, m), 3.91(2H, m), 4.70(2H, s), 6.74(2H, s), 7.50-7.52(1H, m), 7.61-7.64(2H, m), 7.78(1H, d, J=7.8Hz)

表 1 2

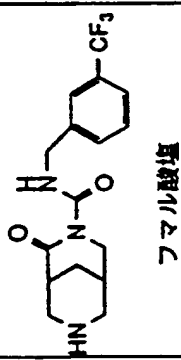
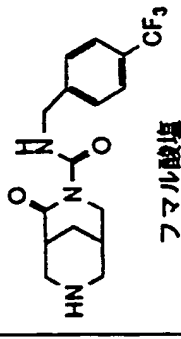
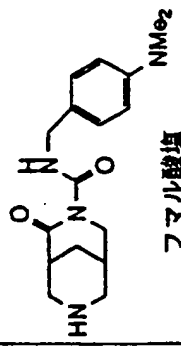
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
34	 フマル酸塩	178~179°C	342(MH ⁺) 157, 136	2.07(1H,d,J=13.8Hz), 2.20(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.04(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.47-3.56(2H,m), 3.89(2H,d,J=3.6Hz), 4.55(2H,s), 6.67(2H,s), 7.52-7.68(4H,m)
35	 フマル酸塩	189~190°C	341(M ⁺) 158, 140	2.08(1H,d,J=13.8Hz), 2.21(1H,d,J=13.8Hz), 2.69(1H,br s), 3.06(1H,br s), 3.35-3.43(2H,m), 3.48-3.59(2H,m), 3.91(2H,d,J=3.6Hz), 4.57(2H,s), 6.68(2H,s), 7.53(2H,d,J=7.8Hz), 7.71(2H,d,J=8.4Hz)
36	 フマル酸塩	186~187°C	316(M ⁺) 175, 133	2.08(1H,d,J=13.8Hz), 2.21(1H,d,J=13.8Hz), 2.69(1H,br s), 3.05(1H,br s), 3.16(6H,s), 3.35-3.42(2H,m), 3.49-3.58(2H,m), 3.91(2H,d,J=3.9Hz), 4.51(2H,s), 6.55(2H,s), 7.41(2H,d,J=8.7Hz), 7.49(2H,d,J=8.7Hz)

表 1 3

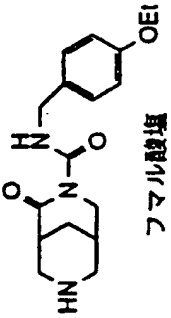
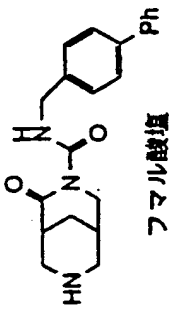
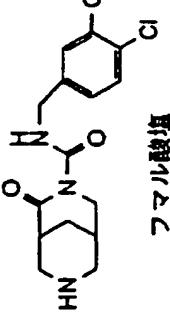
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
37	 フマル酸塩	186~187°C	318(M ⁺) 150, 135	1.35(3H,t,J=5.48Hz), 2.05(1H,d,J=10.5Hz), 2.17(1H,d,J=10.2Hz), 2.66(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.33-3.39(2H,m), 3.47-3.54(2H,m), 3.90(2H,m), 4.10(2H,q,J=5.13Hz), 4.40(2H,s), 6.66(2H,s), 6.97(2H,d,J=6.56Hz), 7.31(2H,d,J=6.49Hz)
38	 フマル酸塩	189~190°C	350(M ⁺) 167, 141	1.78(1H,d,J=9.58Hz), 1.99(1H,d,J=9.52Hz), 2.20(1H,br s), 2.52(1H,br s), 2.82-2.85(2H,m), 2.98(1H,d,J=8.89Hz), 3.07(1H,d,J=8.72Hz), 3.63-3.74(2H,m), 4.44-4.48(2H,m), 6.58(2H,s), 7.34-7.48(5H,m), 7.62-7.66(4H,m), 9.79(br s) DMSO-d ₆
39	 フマル酸塩	193~194°C	342(M ⁺) 141	1.78(1H,d,J=13.0Hz), 1.99(1H,d,J=12.9Hz), 2.19(1H,br s), 2.57(1H,br s), 2.82-2.87(2H,m), 2.96-3.09(2H,m), 3.59-3.72(2H,m), 3.81(3H,s), 4.39(2H,d,J=5.9Hz), 6.58(2H,s), 7.30-7.33(1H,m), 7.57-7.60(2H,m), 9.75-9.79(1H,m) DMSO-d ₆

表 1 4

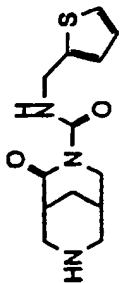
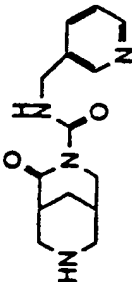
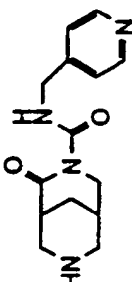
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
40	 フマル酸塩	172~173°C	279(M ⁺) 140	2.07(1H,d,J=13.5Hz), 2.19(1H,d,J=13.5Hz), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.36-3.40(2H,m), 3.48-3.56(2H,m), 3.92(2H,m), 6.69(2H,s), 7.03-7.09(2H,m), 7.37-7.39(1H,m)
41	 フマル酸塩	151~152°C	274(M ⁺) 134	2.05-2.11(1H,m), 2.19-2.21(1H,m), 2.69(1H,br s), 3.08(1H,br s), 3.39-3.42(2H,m), 3.48-3.59(2H,m), 3.91(2H,s), 6.62(2H,s), 7.96(1H,t,J=6.0Hz), 8.48(1H,d,J=8.1Hz), 8.67(1H,d,J=5.7Hz), 8.73(1H,s)
42	 フマル酸塩	180~181°C	275(M ⁺) 154, 136	2.08(1H,d,J=13.8Hz), 2.20-2.24(1H,m), 2.69(1H,br s), 3.07(1H,br s), 3.36-3.47(2H,m), 3.52-3.60(2H,m), 3.91(2H,d,J=3.3Hz), 6.53(2H,s), 7.84(2H,d,J=6.0Hz), 8.64(2H,d,J=5.7Hz)

表 15

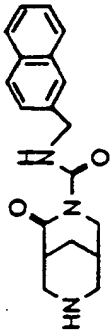
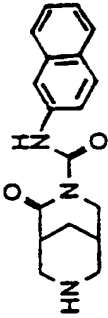
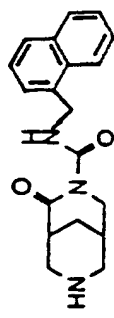
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
43	 <p>フマル酸塩</p>	195°C	324(MH ⁺) 267, 141	2.04(1H, d, J=14Hz), 2.33(1H, d, J=14Hz), 2.65(1H, br s), 3.01(1H, br s), 3.20-3.50(4H, m), 3.73-3.89(2H, m), 4.63(2H, s), 6.66(2H, s), 7.40-7.52(3H, m), 7.73-7.90(4H, m)
44	 <p>フマル酸塩</p>	199°C	310(MH ⁺) 141	2.02(1H, d, J=14Hz), 2.14(1H, d, J=14Hz), 2.64(1H, br s), 3.00(1H, br s), 3.25-3.40(2H, m), 3.40-3.55(2H, m), 3.85(1H, dd, J=5, 14), 3.95(1H, d, J=14), 6.57(2H, s), 7.40-7.55(3H, m), 7.80-7.90(3H, m), 7.95(1H, s)
45	 <p>フマル酸塩</p>	165°C	324(MH ⁺) 281, 182, 156, 141	2.05(2H, br s), 2.63(1H, br s), 2.92(1H, br s), 3.10-3.60(4H, m), 3.86(2H, br s), 4.90(2H, br s), 6.65(2H, br s), 7.40-8.30(7H, m)

表 16

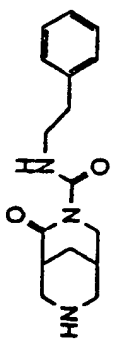
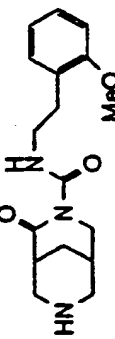
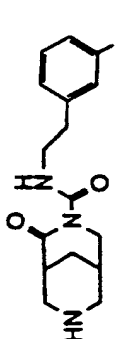
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
46	 フマル酸塩	178~179°C	288(MH ⁺) 141	2.02-2.07(1H,m), 2.13-2.18(1H,m), 2.65(1H,br s), 2.90(2H,t, J=6.9Hz), 2.97(1H,br s), 3.34-3.39(2H,m), 3.46-3.60(4H,m), 3.84(2H,m), 6.68(2H,s), 7.32-7.42(5H,m)
47	 フマル酸塩	187~188°C	318(MH ⁺) 141	1.76(1H,d, J=9.62Hz), 1.93-1.98(1H,m), 2.18(1H,br s), 2.52(1H,br s), 2.76-2.81(4H,m), 2.83-3.05(2H,m), 3.37-3.41(2H,m), 3.62-3.65(2H,m), 3.78(3H,s), 6.58(2H,s), 6.86-6.89(1H,m), 6.95(1H,m), 7.14-7.23(2H,m), 9.36-9.39(1H,m) DMSO-d ₆
48	 フマル酸塩	186~187°C	318(MH ⁺) 141	2.02-2.06(1H,m), 2.11-2.16(1H,m), 2.64(1H,br s), 2.84-2.89(2H,m), 2.97(1H,br s), 3.32-3.38(2H,m), 3.46-3.61(4H,m), 3.82(3H,s), 3.84(2H,m), 6.67(2H,s), 6.88-6.95(3H,m), 7.29-7.35(1H,m)

表 17

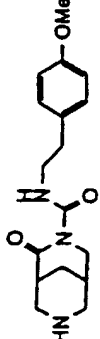
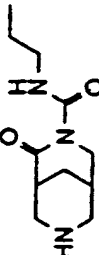
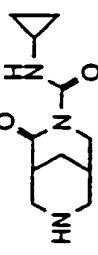
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
49	 フマル酸塩	185~186°C	318(MH ⁺) 141	2.02-2.05(1H,m), 2.11-2.16(1H,m), 2.64(1H,br s), 2.79-2.83(2H,m), 2.95(1H,br s), 3.33-3.37(2H,m), 3.44-3.56(4H,m), 3.80, (3H,s), 3.81-3.84(2H,m), 6.66(2H,s), 6.95(2H,d, J=5.06Hz), 7.24(2H,d, J=5.03Hz)
50	 フマル酸塩	179~180°C	226(MH ⁺) 185, 141	0.898(3H,t, J=7.4Hz), 1.55(2H,q, J=14.6, 7.3Hz), 2.02-2.08(1H,m), 2.16-2.22(1H,m), 2.67(1H,br s), 3.01(1H,m), 3.24(2H,t, J=7.1Hz), 3.35-3.40(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.89-3.90(2H,m), 6.67(2H,s)
51	 フマル酸塩	194~195°C	224(MH ⁺) 141	0.584-0.621(2H,m), 0.763-0.810(2H,m), 2.06(1H,d, J=13.8Hz) 2.19(1H,d, J=13.8Hz), 2.65-2.70(2H,m), 3.00(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.48-3.54(2H,m), 3.89-3.91(2H,m), 6.69(2H,s)

表 18

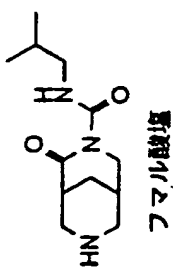
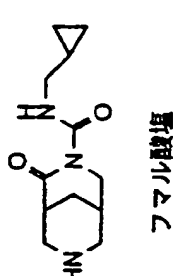
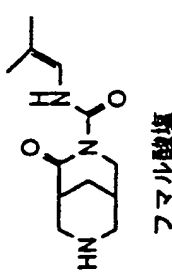
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
52	 フマル酸塩	180~181°C	239(M ⁺) 153, 140	0.906(6H,d,J=6.71Hz), 1.83(1H,dt,J=13.4,6.71Hz), 2.06(1H,d,J=13.8Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.12(2H,t,J=6.6Hz), 3.34-3.41(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.89-3.90(2H,m), 6.68(2H,s)
53	 フマル酸塩	183~184°C	237(M ⁺) 156, 135	0.226-0.241(2H,m), 0.479-0.523(2H,m), 0.958-1.07(1H,m), 2.07(1H,d,J=13.5Hz), 2.20(1H,d,J=13.8Hz), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.16(2H,d,J=6.9Hz), 3.36-3.42(2H,m), 3.49-3.57(2H,m), 3.91(2H,s), 6.68(2H,s)
54	 フマル酸塩	168~169°C	237(M ⁺) 153, 140	1.73(6H,dd,J=17.4,0.6Hz), 2.10(1H,d,J=15.3Hz), 2.24(1H,d,J=13.5Hz), 2.72(1H,br s), 3.09(1H,br s), 3.38-3.45(2H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.94-3.96(2H,m), 6.37(1H,s), 6.70(2H,s)

表 19

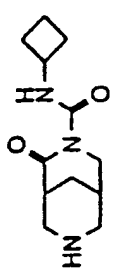
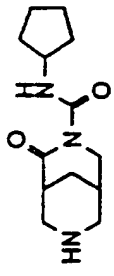
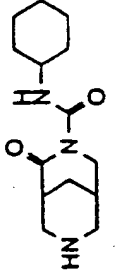
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
55	 フマル酸塩	191~192℃	237(M ⁺) 153, 135	1.75-1.79(2H,m), 1.97-2.10(3H,m), 2.18-2.21(1H,m), 2.30-2.34(2H,m), 2.68(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.37-3.42(2H,m), 3.49-3.57(2H,m), 3.88-3.89(2H,m), 4.18-4.23(1H,m), 6.69(2H,s)
56	 フマル酸塩	184~185℃	251(M ⁺) 153, 140, 135	1.52-1.67(6H,m), 1.94-1.96(2H,m), 2.07(1H,d,J=13.8Hz), 2.10(1H,d,J=15.0Hz), 2.67(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.36-3.41(2H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.89-3.90(2H,m), 4.05-4.09(1H,m), 6.69(2H,s)
57	 フマル酸塩	180℃	265(M ⁺) 140	1.21-1.41(6H,m), 1.56-1.67(2H,m), 1.84-1.88(2H,m), 2.07(1H,d,J=13.2Hz), 2.20(2H,d,J=14.1Hz), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.37-3.41(2H,m), 3.49-3.52(2H,m), 3.61-3.66(1H,m), 3.90(2H,s), 6.69(2H,s)

表 20

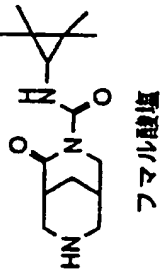
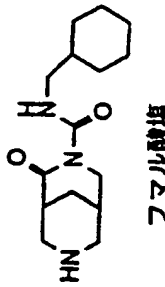
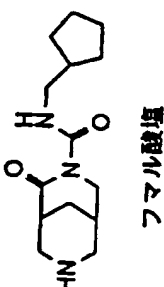
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
58	 フマル酸塩	186~187°C	279(M ⁺) 235, 140	0.956(3H,s), 0.996(3H,s), 1.12(6H,s), 2.07(1H,d, J=14.1Hz), 2.15(1H,s), 2.16-2.22(1H,m), 2.69(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.34-3.42(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.90-3.92(2H,m), 6.68(2H,s)
59	 フマル酸塩	185~186°C	279(M ⁺) 140	0.925-1.019(2H,m), 1.19-1.26(3H,m), 1.53-1.72(6H,m), 2.07(1H,d, J=13.8Hz), 2.18-2.22(2H,m), 2.69(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.13-3.17(2H,m), 3.37-3.42(2H,m), 3.48-3.57(2H,m), 3.90-3.91(2H,m), 6.69(2H,s)
60	 フマル酸塩	187~188°C	265(M ⁺) 250	1.20-1.24(2H,m), 1.53-1.61(2H,m), 1.72-1.74(2H,m), 2.09-2.17(5H,m), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.21-3.25(2H,m), 3.36-3.41(2H,m), 3.48-3.56(2H,m), 3.90(2H,s), 6.68(2H,s)

表 2 1

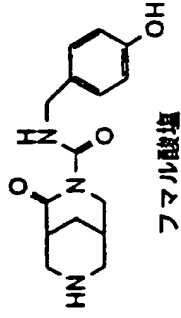
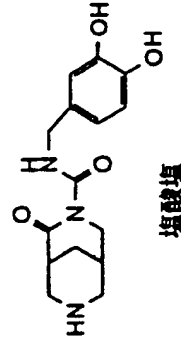
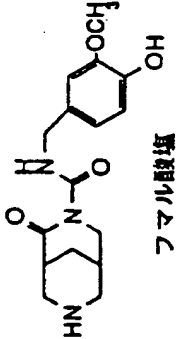
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
61	 フマル酸塩	170℃	290(MH ⁺) 259, 215, 167, 141, 107	2.04(1H, d, J=13Hz), 2.15(1H, d, J=13Hz), 2.65(1H, br s), 2.99(1H, br s), 3.20-3.50(4H, m), 3.70-3.85(2H, m), 4.37(2H, s), 6.66(2H, s), 6.70-6.80(2H, m), 7.10-7.20(2H, m)
62	 塩酸塩		306(MH ⁺) 277, 213, 141	2.04(1H, d, J=13.5Hz), 2.15(1H, d, J=13.5Hz), 2.65(1H, br s), 2.99(1H, br s), 3.30-3.60(4H, m), 3.80-3.90(2H, m), 4.32(2H, s), 6.70-6.90(3H, m)
63	 フマル酸塩	180℃	320(MH ⁺) 227, 141, 137	2.05(1H, d, J=10Hz), 2.15(1H, d, J=10Hz), 2.65(1H, br s), 2.99(1H, br s), 3.30-3.40(2H, m), 3.48(1H, d, J=11.5Hz), 3.52(1H, d, J=11.5Hz), 3.80-4.00(5H, m), 4.34(1H, d, J=11Hz), 4.38(1H, d, J=11Hz), 6.61(2H, s), 6.80-6.90(2H, m), 7.00(1H, s)

表 2 2

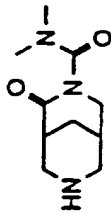
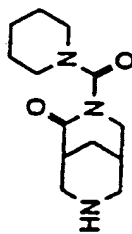
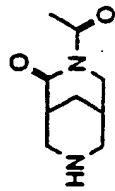
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
64	 フマル酸塩	177~178°C	212(MH ⁺) 153	2.09-2.15(1H,m), 2.23-2.27(1H,m), 2.72(1H,br s), 3.00(4H,s), 3.08(3H,s), 3.37-3.43(2H,m), 3.54-3.58(2H,m), 3.75-3.88(2H,m), 6.69(2H,s)
65	 フマル酸塩	129~130°C	251(M ⁺) 140	1.63(6H,br s), 2.11(1H,d,J=14.4Hz), 2.24(1H,d,J=13.2Hz), 2.69(1H,br s), 2.98(4H,s), 3.06(3H,s), 3.35-3.40(4H,m), 3.73-3.77(4H,m), 3.82-3.88(2H,m), 6.67(2H,s)
66	 塩酸塩	222~224°C (dec)	182(M ⁺) 157, 140, 76	2.03(1H,d,J=12.9Hz), 2.14(1H,d,J=13.5Hz), 2.47(3H,s), 2.62(1H,br s), 2.99(1H,br s), 3.29-3.54(4H,m), 4.06-4.08(2H,m)

表 2 3

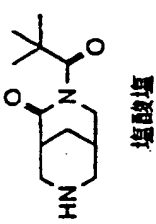
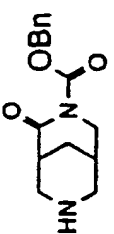
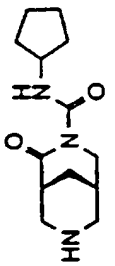
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
67	 塩酸塩	243~245°C (dec)	224(M ⁺) 156, 140, 78	1.31(9H,s), 2.13(1H,d,J=13.8Hz), 2.26(1H,d,J=13.5Hz), 2.72(1H,br s), 3.04(1H,br s), 3.35-3.43(2H,m), 3.50-3.54(2H,m), 3.74-3.79 (1H,m), 3.91-3.96(1H,m)
68	 フマル酸塩	161~162°C	274(M ⁺) 231, 153	2.07(1H, d, J=15.1Hz), 2.21(1H, d, J=13.9Hz), 2.63(1H, br s), 3.02 (1H, br s), 3.35-3.46(2H, m), 3.50-3.58(2H, m), 3.90-4.01(2H, m), 5.33(2H, s), 6.68(2H, s), 7.45-7.79(5H, m)
69	 フマル酸塩	181~182°C [α] _D ²⁰ =+27.5° (c=0.81, DMF)	252(M ⁺) 141	1.35-1.96(10H,m), 2.15(1H,br s), 2.51(1H,br s), 2.82-2.84 (2H,m), 2.93-3.06(2H,m), 3.60-3.69(2H,m), 3.98-4.04(1H,m), 6.58(2H,s), 9.42(1H,m) DMSO-d ₆

表 2 4

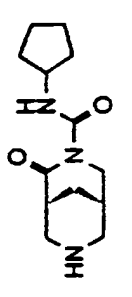
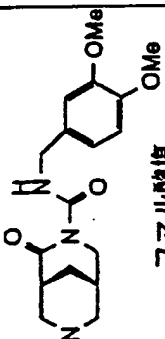
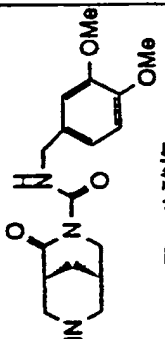
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
70	 フマル酸塩	181~182°C [α] _D ²⁰ = -23.2° (c=0.97, DMF)	252(基 ⁺) 141	1.36-1.96(10H,m), 2.16(1H,br s), 2.51(1H,br s), 2.82-2.84(2H,m), 2.93-3.06(2H,m), 3.60-3.69(2H,m), 3.98-4.03(1H,m), 6.58(2H,s), 9.42(1H,m) DMSO-d ₆
71	 フマル酸塩	171~172°C [α] _D ²⁰ = +34.8° (c=0.73, DMF)	334(基 ⁺) 151, 141	1.77(1H,d,J=12.8Hz), 1.98(1H,d,J=12.5Hz), 2.18(1H,br s), 2.53(1H,br s), 2.79-2.84(2H,m), 2.94-3.06(2H,m), 3.65-6.73(2H,m), 3.74(6H,s), 4.30-4.33(2H,m), 6.58(2H,s), 6.82-6.94(3H,m), 9.66(1H,m) DMSO-d ₆
72	 フマル酸塩	171~172°C [α] _D ²⁰ = -31.9° (c=0.84, DMF)	334(基 ⁺) 151, 141	1.77(1H,d,J=12.8Hz), 1.98(1H,d,J=12.5Hz), 2.18(1H,br s), 2.53(1H,br s), 2.79-2.84(2H,m), 2.94-3.06(2H,m), 3.65-6.73(2H,m), 3.74(6H,s), 4.30-4.33(2H,m), 6.58(2H,s), 6.82-6.94(3H,m), 9.66(1H,m) DMSO-d ₆

表 2 5

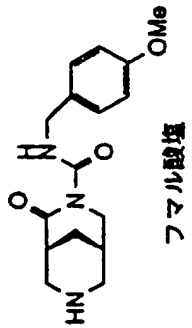
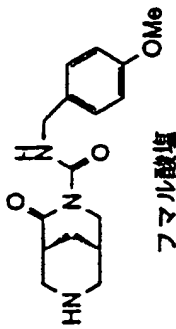
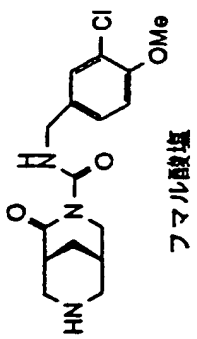
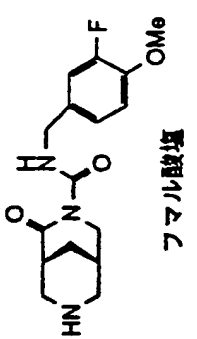
実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
73	 フマル酸塩	176~177°C [α] _D ²⁰ =+33.1° (c=0.61, DMF)	304(MH ⁺) 121	1.77(1H,d,J=12.5Hz), 1.97(1H,d,J=12.7Hz), 2.20(1H,br s), 2.54(1H,br s), 2.81-2.85(2H,m), 2.96-3.07(2H,m), 3.64-6.68(2H,m), 3.73(3H,s), 4.31(2H,d,J=5.89Hz), 6.57(2H,s), 6.89(2H,d,J=8.57Hz), 7.24(2H,d,J=8.48Hz), 9.64-9.68(1H,m) DMSO-d ₆
74	 フマル酸塩	176~177°C [α] _D ²⁰ =-30.8° (c=0.62, DMF)	304(MH ⁺) 121	1.77(1H,d,J=12.9Hz), 1.97(1H,d,J=12.9Hz), 2.20(1H,br s), 2.55(1H,br s), 2.81-2.85(2H,m), 2.96-3.07(2H,m), 3.64-6.68(2H,m), 3.73(3H,s), 4.31(2H,d,J=5.73Hz), 6.57(2H,s), 6.89(2H,d,J=8.68Hz), 7.24(2H,d,J=8.68Hz), 9.64-9.68(1H,m) DMSO-d ₆

表 2 6

実施例 番号	構 造 式	融点、 旋光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
75	 フマル酸塩	183~184°C [α] _D =+26.3° (c=1.05, DMF)	338(MH ⁺) 154, 136	2.04-2.08(1H,m), 2.16-2.19(1H,m), 2.67(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.31-3.39(2H,m), 3.46-3.54(2H,m), 3.89(3H,s), 4.40(2H,s), 6.67(2H,s), 7.10(1H,d,J=9.0Hz), 7.28(1H,d,J=9.3Hz), 7.40(1H,s)
76	 フマル酸塩	187~188°C [α] _D =+27.7° (c=0.3, DMF)	322(MH ⁺) 139	1.77(1H,d,J=13.2Hz), 1.98(1H,d,J=12.6Hz), 2.19(1H,br s), 2.55(1H,br s), 2.81-2.85(2H,m), 2.95-3.07(2H,m), 3.60-3.72(2H,m), 3.81(3H,s), 4.32(2H,d,J=5.8Hz), 6.58(2H,s), 7.09-7.17(3H,m), 9.70(1H,m) DMSO-d ₆

実験例 1 (ニコチン様アセチルコリン受容体との結合性試験)

本発明化合物のニコチン様アセチルコリン受容体との結合性を示すために、本発明化合物による〔 ^3H 〕-サイチシンとニコチン様アセチルコリン受容体との結合抑制作用を測定した。

雄性 Wistar ラット (200 - 350g) から得られた脳を氷冷した 10 倍容量 (v/w) の緩衝液 (50mM Tris -HCl, 120mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl_2 , 2.5mM CaCl_2) 中でホモジナイズした。ホモジネートを 4℃ に保ちながら 50000 × g で 20 分間遠心分離し、得られたペレットを 10 倍容量 (v/w) の蒸留水に再懸濁させた。氷冷中に 1 時間放置後、4℃ に保ちながら 50000 × g で 20 分間遠心分離し、得られたペレットを更に 10 倍容量 (v/w) の緩衝液に再懸濁させた後、懸濁液の蛋白質濃度を Lowry 等の方法 [J. Biol. Chem., Vol. 193, 265-275, (1951)] で測定した。

〔 ^3H 〕-サイチシンの結合は Pabreza 等の変法 (Molecular Pharmacology, Vol. 39, 9-12, (1991)) で測定した。測定には、900 μg の懸濁液蛋白質、6 nM 〔 ^3H 〕-サイチシン (45nCi/tube) 及び種々の濃度の試験化合物を含有する溶液を、12mm × 75mm のポリスチレンチューブ中で 550 μl の最終インキュベーション容量で 4℃ において 2 時間インキュベートしたものをを用いた。結合反応は、0.3% ポリエチレンイミン液で浸しておいたガラス繊維フィルター上で、懸濁液蛋白質を吸引することにより終端させた。各フィルターを緩衝液 2ml で 4 回洗浄した後、クリアゾル (ナカライテスク製) で可溶化し、シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。非特異的結合は、サイチシン 1mM を含むインキュベーションを用いて測定した。試験化合物による〔 ^3H 〕-サイチシンの結合の抑制は、0.1 nM ~ 1mM の試験化合物を含むインキュベーションを用いて同様に測定した。

表 27 にその結果を示す。IC₅₀ 値は特異的〔 ^3H 〕-サイチシン結合を 50% 抑制した試験化合物の濃度である。表中の対照化合物 ABT-418 は、3-メチル-5-(1-メチルピロリジニル-2-イル) イソオキサゾールである。

表 2 7

実施例No.	I C 50 (nM)	実施例No.	I C 50 (nM)
サイチシン	7	3 7	322
ニコチン	25	4 8	590
ABT-418	190	4 9	758
1	2600	5 0	619
9	142	5 1	844
1 0	370	5 3	843
1 9	238	5 6	629
2 2	160	6 1	74
2 4	550	6 2	211
2 5	320	6 3	43
2 6	120	6 6	600
2 7	57	6 9	620
2 8	255	7 1	190
2 9	340	7 3	110
3 6	670	7 5	50
		7 6	87

実験例 2 (ドバミン放出作用)

ドバミン放出作用は、N a g y 等の方法[J. Neurochem., Vol. 43. 1114-1123. (1984)] に従い測定した。

Sprague-Dawley種のラットから得た脳線条体領域を、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)(pH7.5)5mMで緩衝した0.32Mのショ糖2ml中に、ガラス-テフロン組織グラインダーを用いて均質化した。ホモジネートを別の均質化溶液で5mlに希釈し、1000×gで10分間遠心分離した。この手順を得られたペレットに関してくり返し、ここで得られた上澄み液と先の上澄み液をあわせ、さらに12000×gで20分間遠心分離した。得られたペレットをHEPES緩衝ショ糖液中に分散させ、別に作ったPercoll濃度が16%、10%及び7.5%よりなる三層不連続Percoll勾配の上に積層した。これを15000×gで20分間遠心分離した後、16%層上に集積したシナプトソームをパスツールピペットで回収し、灌流緩衝液(128mM NaCl, 2.4mM KCl, 3.2mM CaCl₂).

1. 2mM KH_2PO_4 , 1. 2mM MgSO_4 , 25mM HEPES, 10mM ブドウ糖, 1mM アスコルビン酸塩, 0. 01mM パルギリン) 8mlで希釈した後、さらに15000×gで20分間遠心分離した。得られたペレットを灌流緩衝液に再懸濁し、37℃で10分間インキュベーションした。次いで、〔 ^3H 〕ドパミン (Amersham, 40-60 Ci/mM)を懸濁液に加え、懸濁液中0. 1 μM の最終濃度にし、更に37℃で5分間インキュベーションさせることによりドパミンをシナプトソームに吸収させた。

上で得られた懸濁液を0. 5%のポリエチレンイミンを浸透させたガラス繊維フィルター (Gelman type A/E)で濾過し、フィルター上にシナプトソームを付加させた。このフィルターを、試験物質の滴下前20分間以上、蠕動性ポンプで吸引しながら灌流緩衝液をフィルター上に滴下することにより(0. 2-0. 3ml/min)洗浄した。試験物質の10 μM 溶液0. 2mlを、洗浄したフィルター上へ滴下した後、灌流液をシンチレーションバイアルに1分間隔で収集した。

放出されたドパミン量をシンチレーションカウントにより測定した。バックグラウンドを上回る放出放射能ピークを合計し、その合計値から同じ時間の平均基底放出を差引き、得られた放出値を等濃度のS-(+)-ニコチンで得られた放出値に対する百分率(%ニコチン)として表した。表28にその結果を示す。

表 28

実施例No.	%ニコチン
サイチシン	64
ニコチン	100
4	34
20	26
51	63
52	38
53	87
55	32
58	28
64	43
66	52

実験例 3 (記憶障害改善作用)

中枢作用の指標として、スコポリン処理ラットを用いて記憶障害改善作用を測定した。実験には雄性Wistarラット(170 - 200g)と、装置として明暗2部屋(暗室:幅30cm×30cm×高さ30cm、明室:幅25cm×奥行き10cm×高さ25cm)からなる受動的回避訓練箱(ステップスルー型)を用いた。

まず、馴化試行としてラットを獲得試行の1時間前に明室に入れ、仕切板を開けてからラットが暗室に入るまでの時間(反応潜時)を測定した。次に、獲得試行としてラットを明室に入れ、仕切板を開けてラットが暗室に入ったときに床のグリッドに0.25mAの電気刺激(1秒間)を与えた時の反応潜時を記録した。その24時間後に保持試行を行い、反応潜時を測定した。獲得試行の30分前に、生理食塩水に溶解したスコポリン(0.5mg/kg)と試験化合物(0.1, 0.3, 1.0mg/kgのうち1種)を皮下投与した。保持試行の反応潜時を最大300秒まで記録し、それ以上は300秒とした。各群の保持試行反応潜時をMann-WhitneyのU検定を用いて検定し、試験化合物を含まない生理食塩水とスコポリンを投与した群より5%以下の危険率で有意に長い反応潜時を有する試験化合物群を有効と判定した。

表29にその結果を示す。有効と判定された試験化合物群の投与量のうち、最も少ない投与量を最小有効用量(MED)とした。

実験例 4 (血圧変化の測定)

末梢作用の指標として血圧変化を測定した。雄性Wistarラット(220 - 300g)をペントバルビタールナトリウム(25mg/kg, i.p.)及びバルビタールナトリウム(300mg/kg, i.p.)で麻酔し、薬物投与用として股静脈にPE10テフロンチューブを、血圧測定用として股動脈にPE30テフロンチューブを挿入した後、股動脈カニューレを圧トランSDューサーに接続して薬物投与前後の血圧の変化を測定した。薬物は生理食塩水に溶解し、最低用量(0.1mg/kg)より20分以上の間隔をあけて最高用量(10mg/kg)まで連続して股静脈カニューレから投与した。薬物投与前後の血圧変化が30mmHgに達する用量を最小有効用量

(EC30)とした。表29にその結果を示す。各化合物の中枢作用／末梢作用比を表29に示す。

表 2 9

実施例No.	中枢作用 健忘改善作用(ST) MED(mg/kg. s. c.)	末梢作用 血圧上昇(BP) EC30(mg/kg. i. v.)	中枢作用／ 末梢作用比 BP/ST(ratio)
サイチシン	0.1	0.048	0.48
ニコチン	0.3	0.23	0.77
ABT-418	0.3	0.48	1.6
1	0.3	>10	>30
1 9	0.1	>10	>100
2 2	0.1	>10	>100
2 8	0.1	>10	>100
2 9	0.1	>10	>100
5 6	0.1	>10	>100
6 6	0.1	6.6	66

本発明化合物は、ニコチン様アセチルコリン受容体に対し高い結合性を有し、スコボラミン処理ラットを用いたin vivo の記憶障害改善作用の試験においても優れた改善効果を示した。本発明化合物は、対照化合物であるサイチシン、ニコチン及びABT-418に比べて、中枢選択性が高く末梢神経に対する作用が低いという特徴を有する。

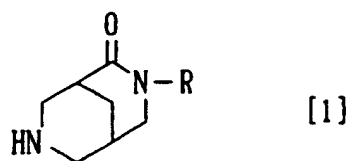
本発明のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、高いニコチン様コリン受容体結合性を有し、またドパミン放出作用も有することから、ニコチン様コリン作動薬あるいはドパミン作動薬として有用である。従って、本発明化合物はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病等の中枢神経変性疾患の治療、脳機能障害の改善等に利用することができ、特に記憶障害改善作用を有することから痴呆症に代表される記憶障害の改善薬として用いることができる。また、本発明化合物は末梢神経に対する作用が低いため、従来のコリン作動薬にみられる昇圧、下痢等の副作用が少ないという特徴を有する。

また一般式[11]の化合物は、一般式[1]のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体を製造するための中間体として有用である。

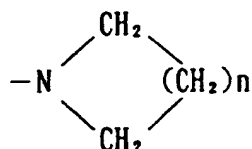
本発明の製造方法 7 に示す方法によれば、安価な出発原料 5 - プロモニコチン酸又はニコチン酸から収率よく中間体化合物 [3 3] を製造することができる。従ってこれらの工程を経ることにより、目的とする一般式 [3 5] のジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン誘導体を効率的に低コストで製造することができる。

請求の範囲

1. 一般式 [1]



〔式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ （式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。）又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



（ n は2又は3を表す。）で表される基を形成する。）を表す。）を表す。）で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

2. Rが $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ （式中、 R^1 、 m 及び R^2 は請求項1と同様である。）である請求項1記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

3. R^1 が水素原子である請求項2記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

4. R^2 が置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいシクロアルキル基である請求項3記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

5. 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-3-カル

ボン酸ベンジルアミド、

3-〔(S)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-〔(R)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-2-オン、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (1-ナフチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
フェニルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシフェニル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシフェニル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシフェニル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- メチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- エチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- tert-ブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- イソプロピルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-クロロベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-クロロベンジル) アミド、

- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-クロロベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フルオロベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-フルオロベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- [4-(ベンジルオキシ)ベンジル] アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- [3, 4-ジ(ベンジルオキシ)ベンジル] アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メチルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メチルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ジメチルアミノベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-エトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フェニルベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジクロロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-チエニル) メチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-3-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-4-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-2-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-1-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- フェネチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシフェネチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシフェネチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシフェネチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- プロピルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロプロピルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- イソブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロプロピルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルプロペニル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

－シクロブチルアミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－シクロペンチルアミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－シクロヘキシルアミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－（2，2，3，3－テトラメチルシクロプロピル）アミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－シクロヘキシルメチルアミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－シクロペンチルメチルアミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－（4－ヒドロキシベンジル）アミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－（3，4－ジヒドロキシベンジル）アミド、

2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸

－（4－ヒドロキシ－3－メトキシベンジル）アミド、

3－（N，N－ジメチルカルバモイル）－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．

1〕ノナン－2－オン、

3－（ピペリジン－1－カルボニル）－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．

1〕ノナン－2－オン、

3－アセチル－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－2－オン、

3－ピバロイル－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－2－オン、

3－ベンジルオキシカルボニル－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－2－オン、

（1R，5S）－（＋）－2－オキソ－3，7－ジアザビシクロ〔3．3．

1〕ノナン－3－カルボン酸－シクロペンチルアミド、

(1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - シクロペンチルアミド、

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミド、

(1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミド、

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (4 - メトキシベンジル) アミド、

(1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (4 - メトキシベンジル) アミド、

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミド、
及び

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) アミド
からなる群より選ばれる請求項 1 記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

6. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬。

7. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

8. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるニコチン様コリン作動薬。

9. 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

10. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

11. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる中枢神経変性疾患治療剤。

12. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる痴呆症治療剤。

13. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳機能障害改善剤。

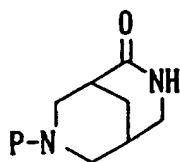
14. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるパーキンソン病治療剤。

15. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる記憶障害改善剤。

16. ニコチン様コリン作用を有するジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

17. ドパミン放出作用を有するジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

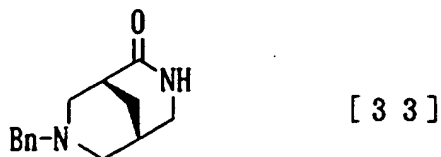
18. 一般式 [11]



[11]

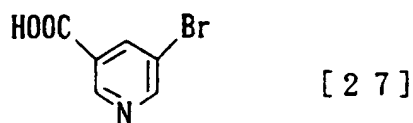
〔式中、Pはアミノ保護基である。〕で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその塩。

19. 次の工程を含むことを特徴とする式 [33]

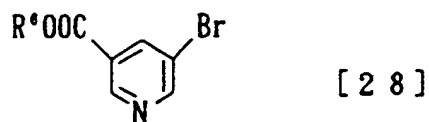


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンの製造方法。

(a) 式 [27]

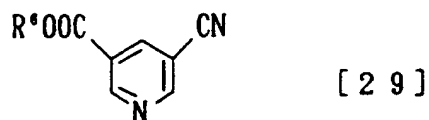


で示される5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



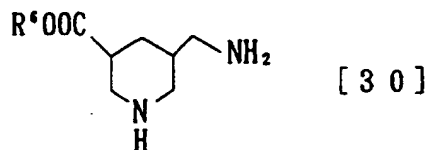
(式中、R'はアルキル基を表す。)で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]



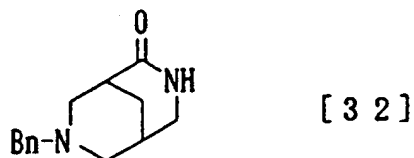
(式中、R'はアルキル基を表す。)で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



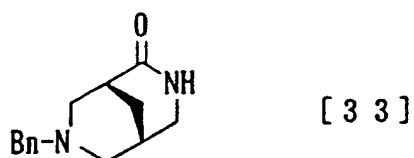
(式中、R'はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式〔32〕



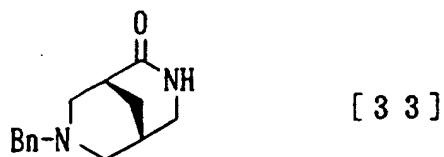
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式〔33〕



(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-2-オンを得る。

20. 次の工程を含むことを特徴とする式〔33〕

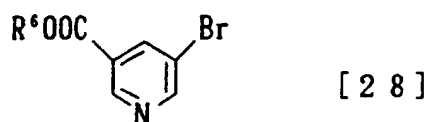


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-2-オンの製造方法。

(a) 式〔27'〕

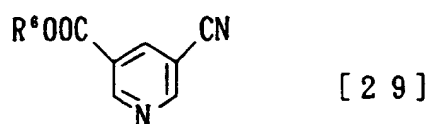


で示されるニコチン酸を下記式〔28〕



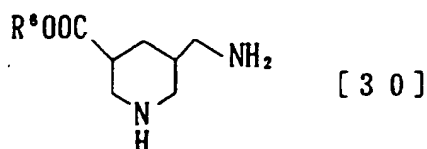
(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式〔29〕



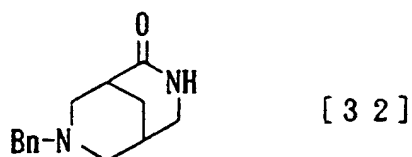
(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式〔30〕



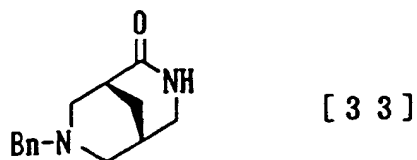
(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式〔32〕



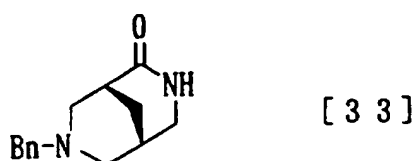
(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式〔33〕



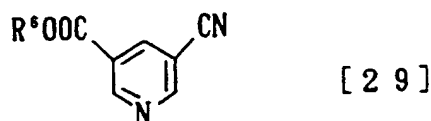
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンを得る。

21. 次の工程を含むことを特徴とする下記式[33]

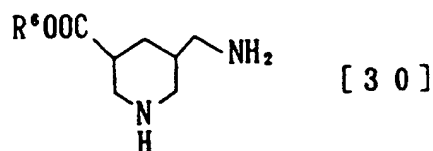


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンの製造方法。

(c) 式[29]

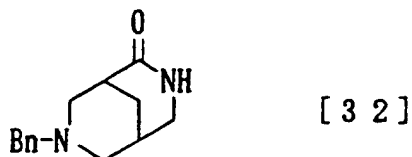


(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式[30]



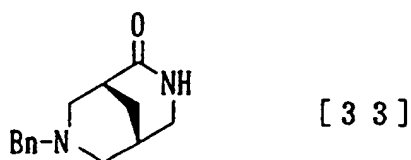
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式[32]



(式中、B n はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [3 3]

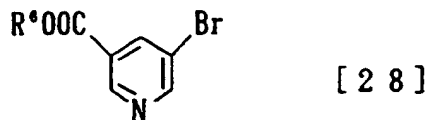


(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される (1 R , 5 S) - 7 - ベンジル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 2 - オンを得る。

2 2 . 下記式 [2 7 ']

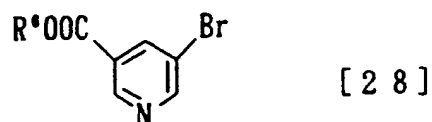


で示されるニコチン酸を臭素及び塩化チオニルと反応させることにより、5 - ブロモニコチン酸クロリドを生成させ、これをアルコールと反応させることにより、下記一般式 [2 8]

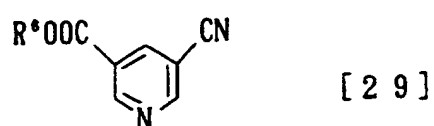


(式中、R ' はアルキル基を表す。) で示される 5 - ブロモニコチン酸エステルを製造する方法。

2 3 . 下記式 [2 8]

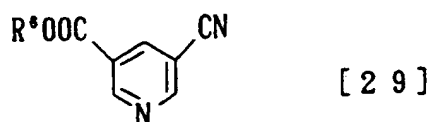


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物を、シアン化銅 (I) を用いてニトリル化反応に付した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理して錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去し、結晶化することにより下記式 [29]

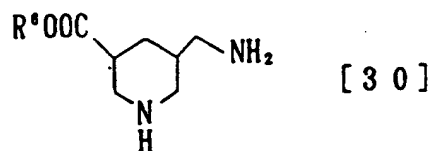


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を製造する方法。

24. 下記式 [29]

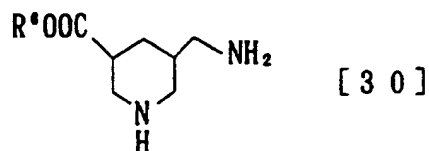


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を塩酸の存在下、エタノール及びイソプロピルアルコールから選ばれる溶媒中、酸化白金又は白金炭素を触媒として用いる接触水素添加反応に付すことにより下記式 [30]

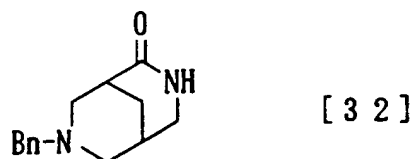


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を製造する方法。

25. 下記式 [30]

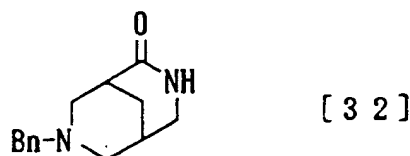


(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を塩基を用いる閉環反応に付した後、生成物をワンポットでベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]

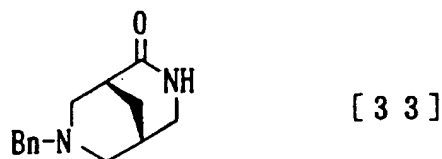


(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

26. 下記式 [3 2]

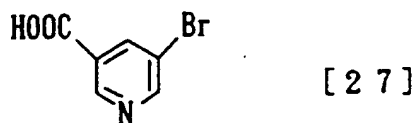


(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより下記式 [3 3]

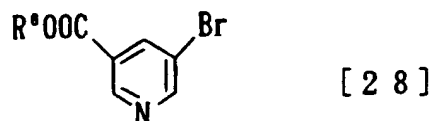


(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される (1 R, 5 S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

27. (a) 式 [27]

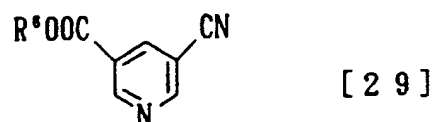


で示される 5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



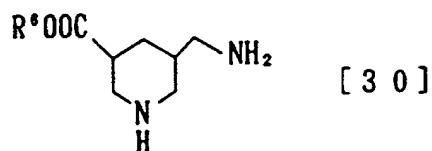
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]



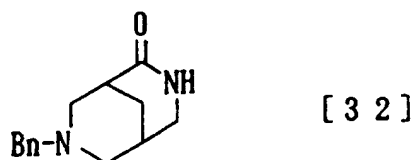
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、

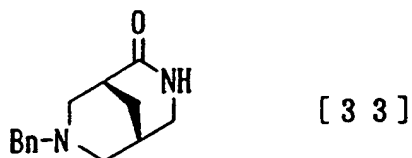
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [32]



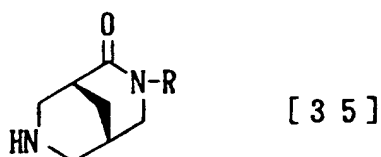
(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1]

ノナン化合物とし、

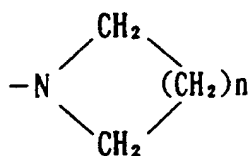
(e) このジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [33]



(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される (1 R, 5 S) - 7-ベンジル - 3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2-オンを得る工程を経由することを特徴とする下記式 [35]

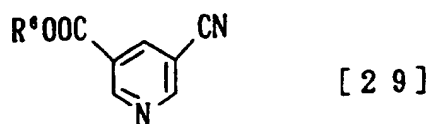


(式中、R は $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)$ 。 $-\text{R}^2$ (式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は 0、1 又は 2 を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。) 又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒にあって式

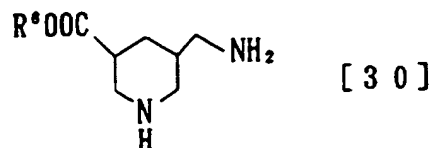


(n は 2 又は 3 を表す。) で表される基を形成する。) を表す。) を表す。) で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体の製造方法。

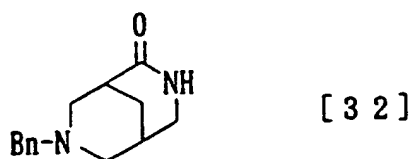
28. (c) 下記式 [29]



(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [3 0]

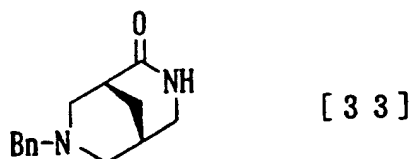


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]

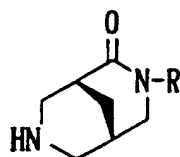


(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [3 3]

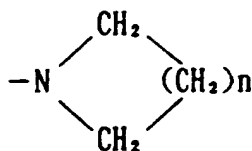


(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示される (1R, 5S) - 7 - ベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 2 - オンを得る工程を経由することを特徴とする下記式 [3 5]



[3 5]

(式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ (式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。)又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



(n は2又は3を表す。)で表される基を形成する。)を表す。)を表す。)で示されるジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D471/08, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D471/08, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 588917, A1 (ABBOTT LAB), March 30, 1994 (30. 03. 94), Claim & JP, 6-508143, W	1 - 28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 10, 1996 (10. 06. 96)

Date of mailing of the international search report

June 18, 1996 (18. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/00742

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 6 C07D471/08, A61K31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 6 C07D471/08, A61K31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAS online

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 588917, A1 (ABBOTT LAB), 30. 3月, 1994 (30. 03. 94)、特許請求の範囲 & JP, 6-508143, W	1-28

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 06. 96

国際調査報告の発送日

18.06.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田正人

4C

7602

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.